

Как выбрать антидепрессант?

Основные источники данных о выборе антидепрессантов

- **Клинические исследования – испытания препаратов**
- **Концепции, сформулированные лидерами общественного мнения в области психиатрии**
- **Постмаркетинговые работы**
- **Собственный опыт врачей**

Методика клинических исследований

- **отбор пациентов по строгим диагностическим критериям или шкалам**
- **сравнительный характер (сопоставление антидепрессанта с плацебо, либо другим известным препаратом).**
- **ни врач, ни пациент не знают о том, что они назначают или получают**
- **рандомизация (больные распределяются на группы принимающих исследуемый антидепрессант, плацебо или препарат сравнения, случайным образом).**
- **эффективность лечения фиксируются при помощи стандартизованных шкал или опросников.**

ХХХХХХ® при Большой Депрессии Сравнение с ТЦА

ХХХХХХ® превосходит ТЦА по соотношению
эффективность/переносимость при лечении пожилых
пациентов страдающих депрессией

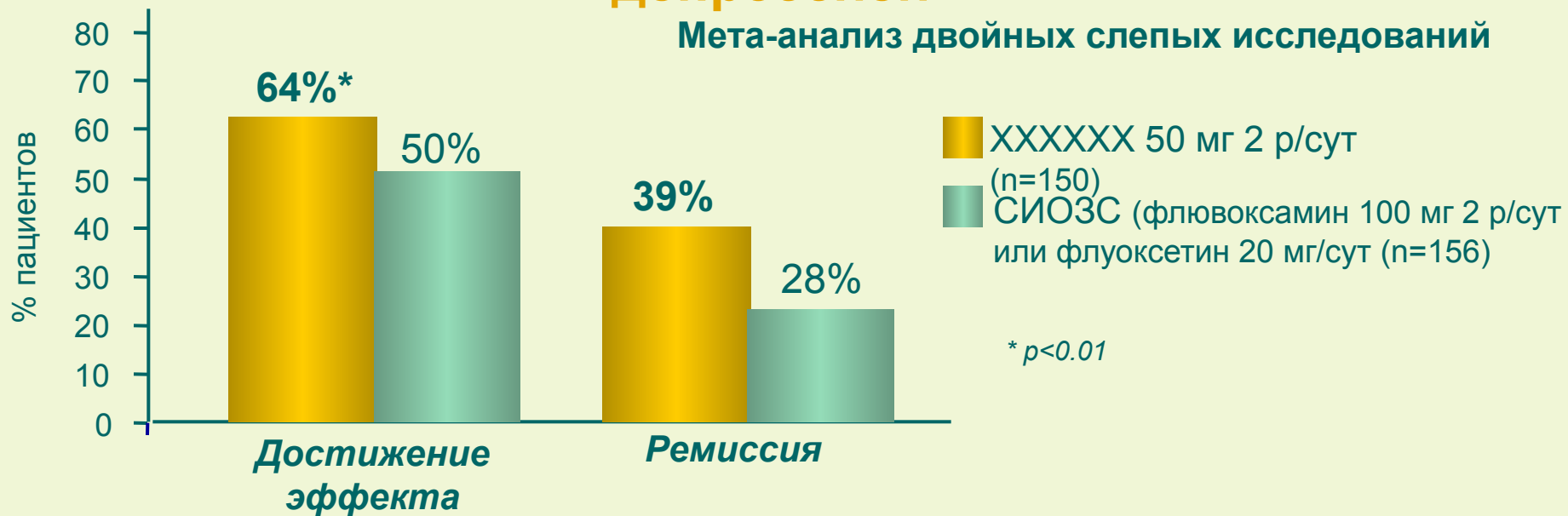


Результаты «intention-to-treat» анализа (анализ результатов всех рандомизированных пациентов) по шкале терапевтический индекс CGI-3

ХХХХХХ® при Большой Депрессии

Сравнение с СИОЗС

ХХХХХХ® превосходит СИОЗС по частоте достижения эффекта и ремиссии у пациентов с умеренной/тяжелой депрессией



Достижение эффекта: уменьшение балла по шкале Гамильтона не менее чем на 50%.
Ремиссия: общий балл по шкале Гамильтона ≤ 7 в конечной точке

Почему противоречивы результаты клинических исследований?

- **Клинические исследования в 50% случаев не позволяют выявить различия между препаратами**
- **При депрессии высок уровень палцебо-ответа**
- **Применяемые методы недостаточно чувствительны**
- **Существуют значительные ограничения распространения результатов исследований на популяцию пациентов в целом**

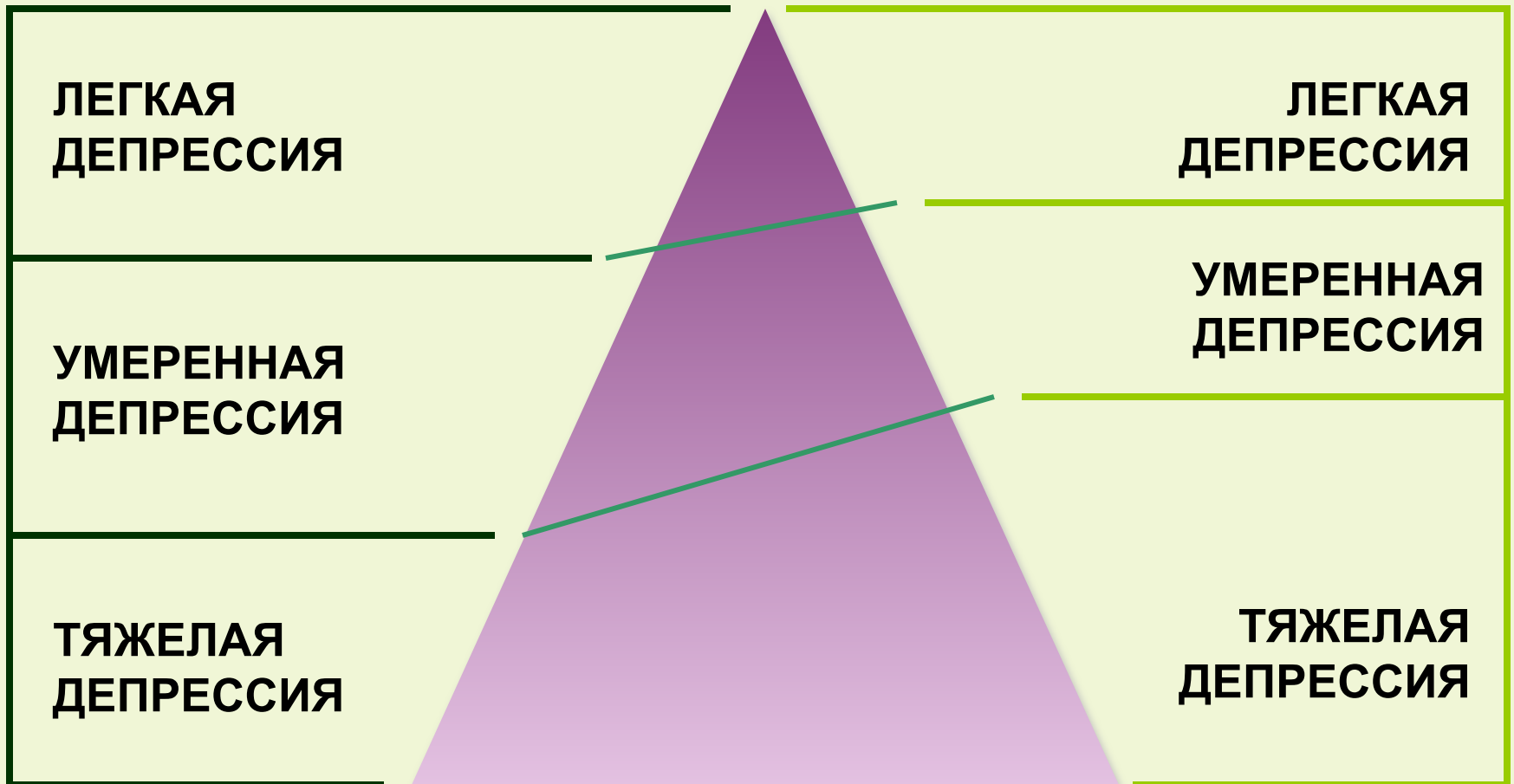
«Субъективные» факторы, влияющие на доверие к результатам клинических исследований

- **в 96% работ хотя бы один из ее непосредственных участников связан с фармацевтической компанией, производящей антидепрессант**
- **врач, всегда может понять, что именно принимает его больной (побочные эффекты – «отпечатки пальцев»)**
- **большая комплаентность пациентов**
- **использование «неизвестных» диагнозов**
- **«одинаковые» результаты**

ДЕПРЕССИЯ: ВРАЧЕБНАЯ ОЦЕНКА СТАТУСА ПАЦИЕНТА И СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ПО ШКАЛЕ

ВРАЧЕБНАЯ ОЦЕНКА

ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ



НЕСООТВЕТСТВИЕ ОЦЕНКИ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО, НАПРИМЕР, С ТЕМ, ЧТО

- **Врач считает истинно тяжелыми депрессии с признаками психоза: с бредом, тяжелой агитацией, отсутствием критики к собственному состоянию и т.д.**
- **Максимальный балл тяжести каждого симптома может, в представлении врача, иметь несколько дополнительных градаций: т.е. врач допускает, что симптом, оцененный по шкале как тяжелый, может быть намного тяжелее**
- **По общему впечатлению врача о статусе пациента, основанному на клиническом опыте, состояние может оцениваться как менее тяжелое, чем оценка по шкале, основанная на сумме баллов по каждому симптому**

Основные показатели для назначения антидепрессантов

АНТИДЕПРЕССАНТЫ-СЕДАТИКИ

амитриптилин
доксепин
миансерин
азафен
тразодон
флувоксамин

*Седативный
эффект-
тревога и ажитация*

АНТИДЕПРЕССАНТЫ СБАЛАНСИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

мапротилин
тианептин
сертралин
пароксетин
пиразидол
кломипрамин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ-СТИМУЛЯТОРЫ

имипрамин
нортриптилин
флуоксетин
ниаламид, ипрониазид, фенелзин

*Стимулирующий
эффект -
заторможенность
и апатия*

Признаки аффективности

Позитивной

- Тоска
- Витальная тревога
- Идеи малоценности, греховности, ущерба
- Суицидальные мысли
- Ипохондрические идеи (фобии?)

Негативной

- Болезненное бесчувствие (anaesthesia psychica dolorosa)
- Явления моральной анестезии
- Депрессивная девитализация
- Апатия
- Ангедония
- Астения

Некоторые определения

Депрессивная девитализация – чувство ослабления или исчезновения влечения к жизни, инстинкта самосохранения, соматочувствительных влечений (сна, аппетита, либидо).-

Моральная анестезия: сознание психического дискомфорта с чувством умственного оскудения, бедности воображения, изменения эмоциональной сопричастности, угасания фантазии, потери интуиции

Критерии выбора антидепрессантов по А.Б. Смулевичу (2003)

**Аффективность,
тяжесть депрессии**

**позитивная,
тяжелая**

***Трициклические
антидепрессанты***

(амитриптилин, имипрамин и др.)

**позитивная,
легкая и
среднетяжелая**

***Антидепрессанты 2-го и
последующих поколений***

(тианептин, флуоксетин, циталопрам и др.)

**негативная,
тяжесть
любая**

***Антидепрессанты 2-го и
последующих поколений***

(тианептин, флуоксетин, циталопрам и др.)

***Трициклические
антидепрессанты***

(амитриптилин, имипрамин и др.)

Критерии выбора антидепрессантов в зависимости от тяжести депрессии

Тяжелая депрессия

Мощное психотропное воздействие

Трициклические антидепрессанты

(амитриптилин, имипрамин и др.)

Антидепрессанты 2-го и последующих поколений

(тианептин, флуоксетин, циталопрам и др.)

Средне-желая и легкая депрессии

Мягкое щадящее психотропное воздействие

Антидепрессанты 2-го и последующих поколений

(тианептин, флуоксетин, циталопрам и др.)

Трициклические антидепрессанты

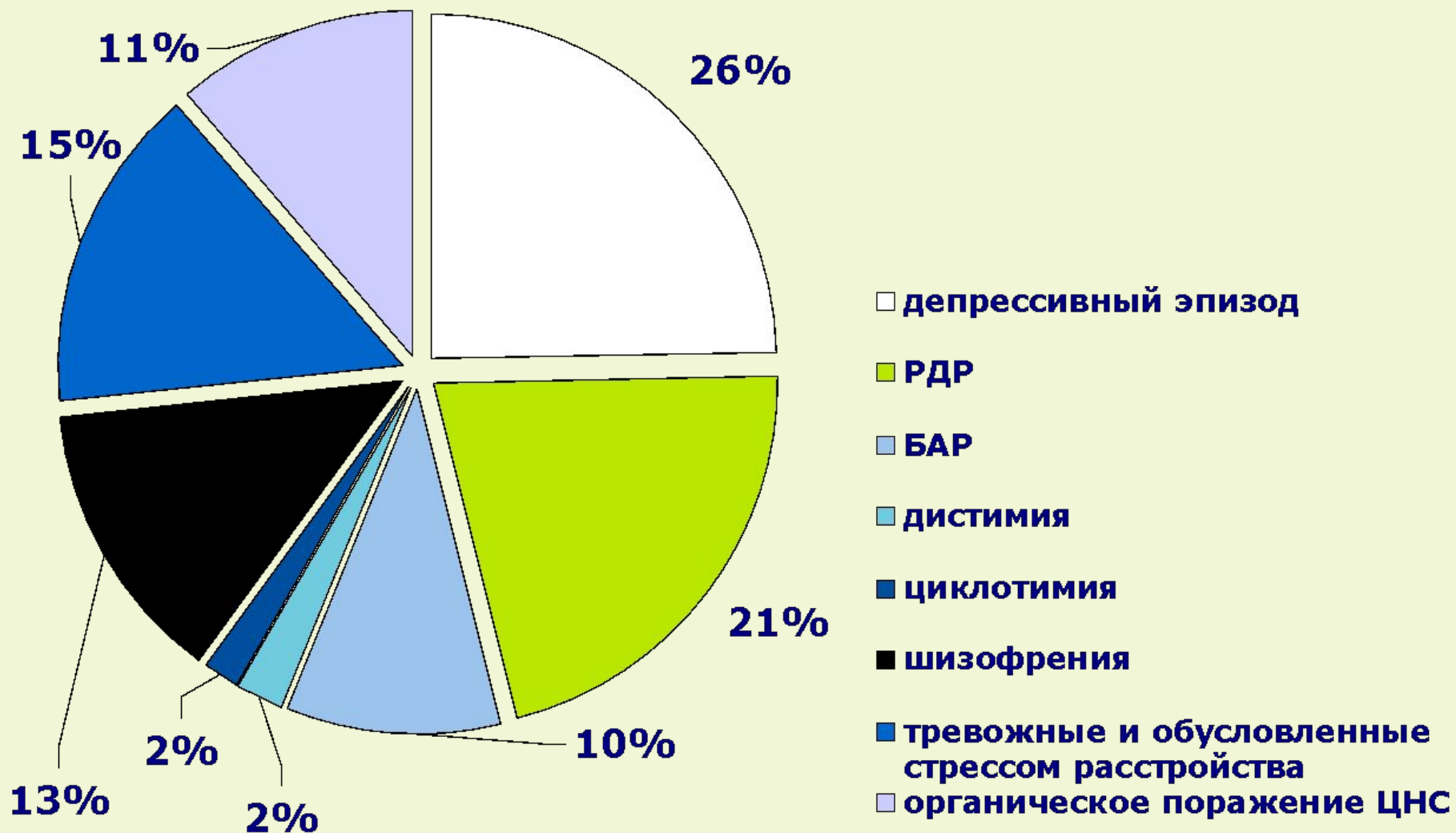
(амитриптилин, имипрамин и др.)

Постмаркетинговые исследования

Антидепрессант «А» эффективен при:

- «проявлениях меланхолии, тревоги/соматизации, моторной ретардации и когнитивных нарушений», когда они «представляют собой единый, монолитный симптомокомплекс» (М.В. Иванов и соавт., 2006)
- 1) субъективно ощущаемое угнетенное настроение с чувством уныния, отчаяния, идеями несостоятельности, пессимистическими мыслями; 2) чувство болезненного дискомфорта, раздражения, психического и мышечное напряжения, беспокойство по незначительному поводу, беспричинные страхи, тревожное ожидании несчастья; 3) выраженные нарушения сна, аппетита, вегетативные проявления, ипохондрические опасения по поводу собственного здоровья и повышенной утомляемости (В.Н. Козырев и соавт., 2007)

Основные диагнозы у больных (3265 наблюдений, 1006 мужч., 2256 женщ., средний возраст – 46,5±14,0 года) депрессиями в программе ЦИРКАДИАН



Дозы некоторых антидепрессантов и доли больных, принимавших препарат

амитриптилин

- доля больных 25,7%
- средняя доза 87 мг
- рекомендуемая доза 150-200 мг

имипрамин

- доля больных 4,2%
- средняя доза 73 мг
- рекомендуемая доза 100-200 мг

кломипрамин

- доля больных 4,7%
- средняя доза 90 мг
- рекомендуемая доза 100-150 мг

пипофезин

- доля больных 2,5%
- средняя доза 86 мг
- рекомендуемая доза 150-200 мг

**Минимальная суточная доза (мг)
амитриптилина, необходимая для
лечения депрессии составляет:**

- 1. 12,5 (половина таблетки)**
- 2. 25 (одна таблетка)**
- 3. 50 (две таблетки)**
- 4. 75 (три таблетки)**
- 5. 100 (четыре таблетки)**
- 6. 125 (пять таблеток)**

Факторные анализ опросника CES-D

N фактора (% общей дисперсии)	Вопросы, их		
	N	Формулировка	факторны е нагрузки
1-ый (16,3%)	7	•Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий	0,77
	5	•Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься	0,75
	20	•У меня нет сил и желания начинать что-либо делать	0,63
	6	•Я чувствую подавленность	0,58
	3	•Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи мне не удастся избавиться от чувства тоски	0,52
	13	•Кажется, что я стал меньше говорить	0,51
2-ой (11,5%)	12	•Я чувствую себя счастливым человеком	0,78
	16	•Жизнь доставляет мне удовольствие	0,76
	8	•Я надеюсь на хорошее будущее	0,69
3-ий (11,1%)	15	•Окружающие настроены недружелюбно ко мне	0,87
	19	•Мне кажется, что люди меня недолюбливают	0,86
4-ый (11,3%)	17	•Легко могу заплакать	0,70
	10	•Я испытываю беспокойство, страхи	0,66
	1	•Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило	0,54

Антидепрессанты для лечения депрессий с чертами витальности (тоска, подавленность, идеомоторная заторможенность, анергия)

Подходят

амитриптилин

имипрамин

кломипрамин

миансерин

мапротилин

флувоксамин

миртазапин

эсциталопрам

Не подходят

пипофезин

тианептин

Нейротрансмитеры, обеспечивающие бодрствование

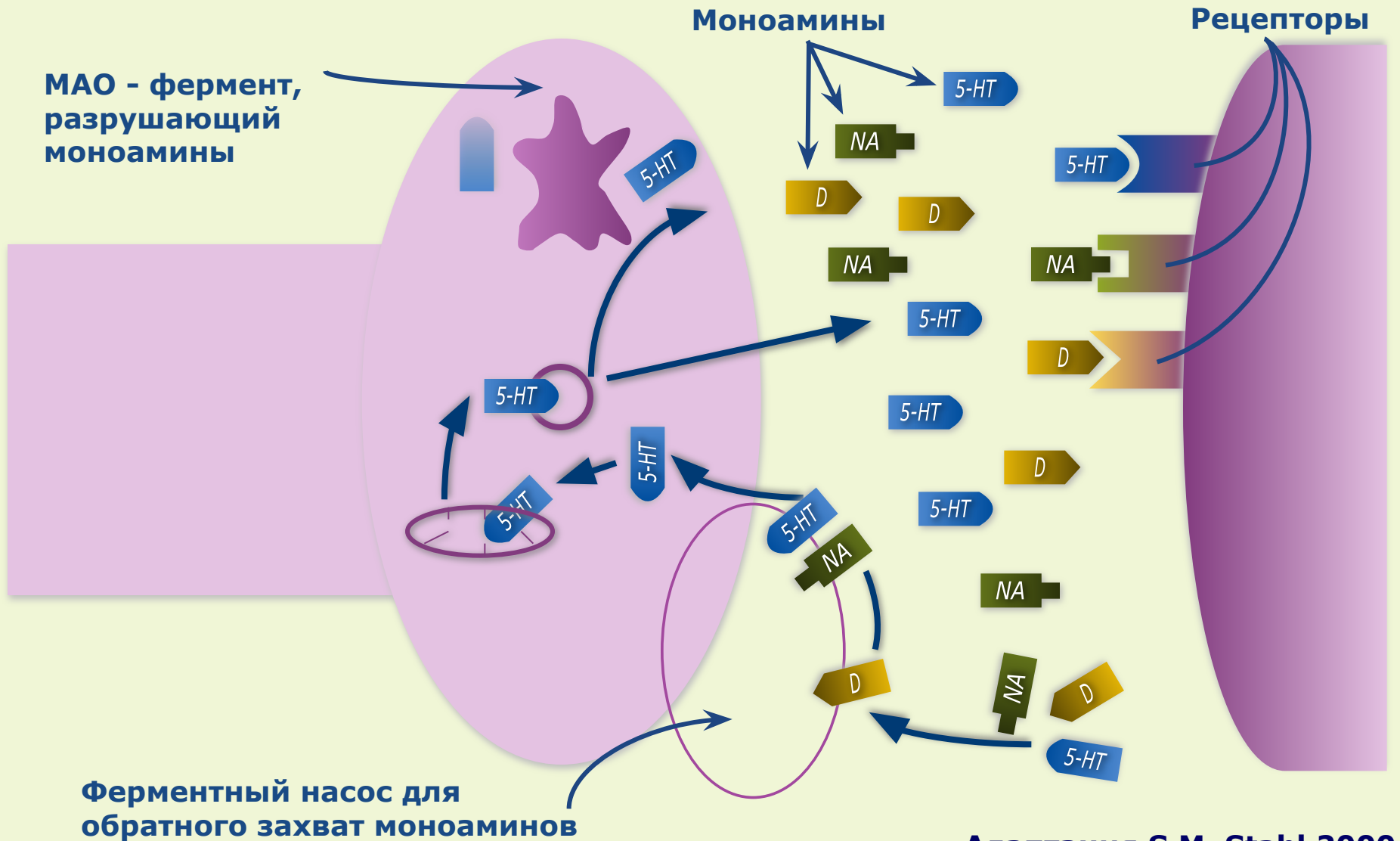
Нейротрансмитеры

- ацетилхолин
- дофамин
- норадреналин
- гистамин

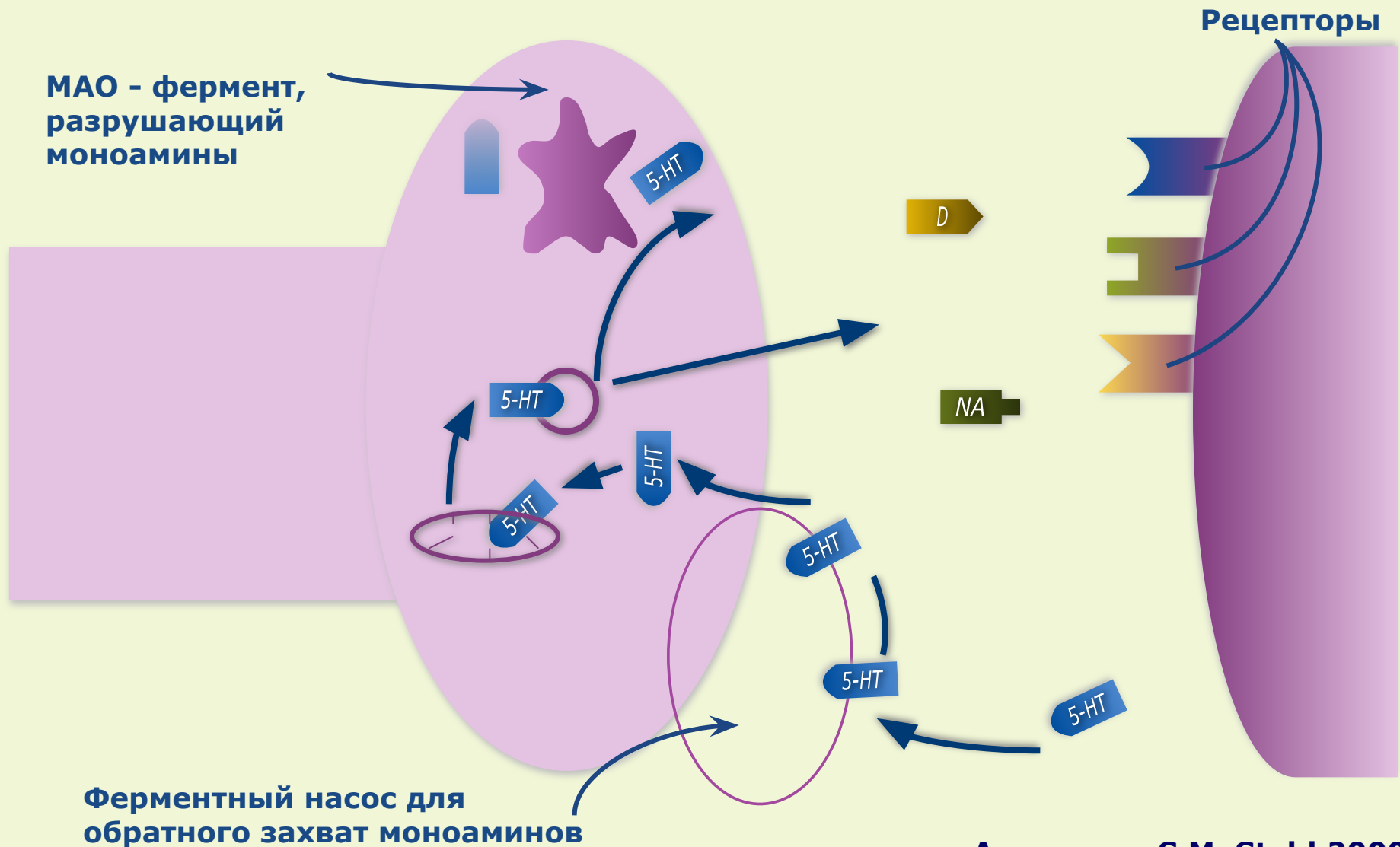
Некоторые антидепрессанты блокируют

- M_1 -холинорецепторы
- -
- α_1 -адренорецепторы
- H_1 -гистаминорецепторы

Классическая моноаминовая гипотеза депрессии (нормальное состояние нейронов)



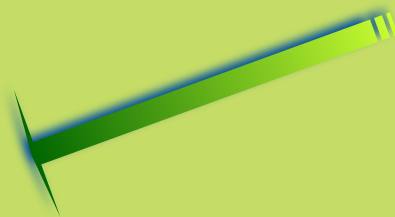
Депрессия: функциональный дефицит моноаминов – серотонина, норадреналина, дофамина



Выбор антидепрессантов на практике

1

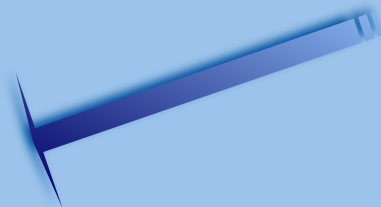
депрессия
(витальные
черты)



седативные
свойства
(чем их
больше, тем
лучше)

*амитриптилин
имипрамин
кломипрамин
мапротилин,
миансерин,
миртазапин,
флувоксамин,
эсциталопрам*

противопо-
казания для
назначения
при
депрессиях



нет седативных
свойств

*пипофезин,
тианептин*

Антидепрессанты для лечения депрессий с выраженной ангедонией и безнадежностью

Подходят

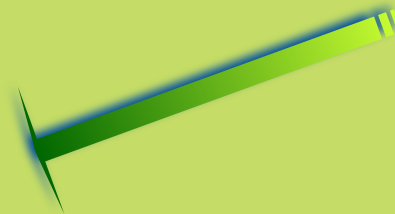
амитриптилин
имипрамин

Не подходят

тианептин

Выбор антидепрессантов на практике

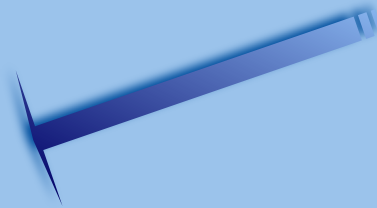
депрессия
(ангедония,
безнадеж-
ность)



седативные
свойства
(чем их
больше, тем
лучше)

амитриптилин
имипрамин

противопо-
казания для
назначения
при
депрессиях



нет седативных
свойств

тианептин

Антидепрессанты для лечения депрессий с идеями отношения (бредом?)

Подходят

амитриптилин

имипрамин

кломипрамин

Не подходят

тианептин

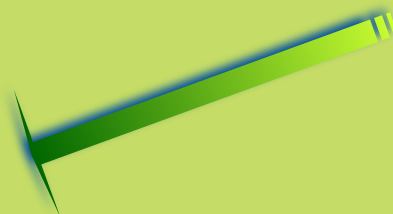
миртазапин

эсциталопрам

Выбор антидепрессантов на практике

3

депрессия (с
идеями
отношения,
бредом)



седативные
свойства
(чем их
больше, тем
лучше)

амитриптилин
имипрамин
кломипрамин

противопо-
казания для
назначения
при
депрессиях



нет седативных
свойств или они
недостаточны

тианептин,
миртазапин,
эсциталопрам

Антидепрессанты подходят для любых депрессий?

пароксетин

дулоксетин

венлафаксин

милнаципран


флуоксетин

циталопрам

Выбор антидепрессантов на практике

4

Какие депрессии?



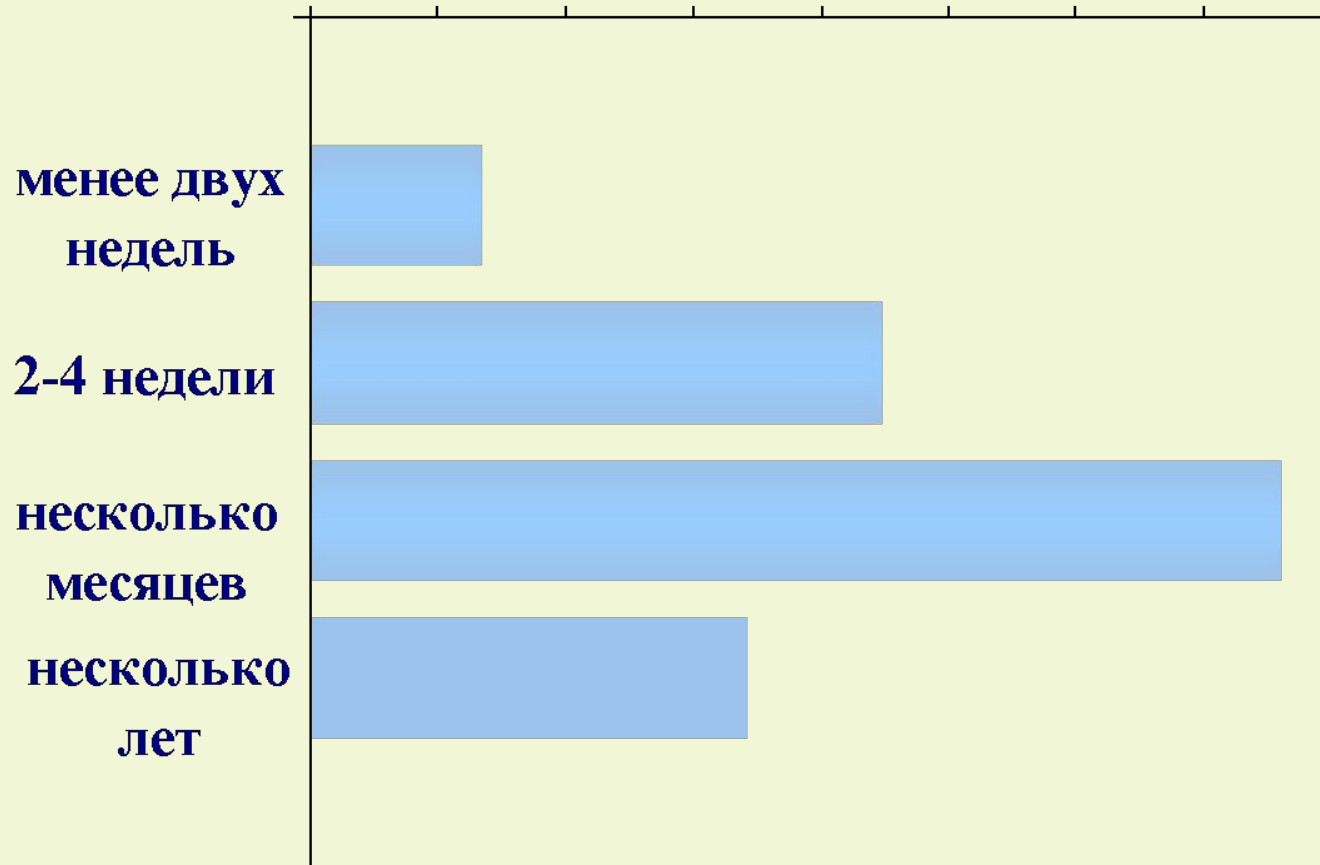
нет
выраженных
седативных
свойств

*пароксетин,
дулоксетин,
венлафаксин,
милнаципран,
флуоксетин,
циталопрам*

Продолжительность депрессий у больных, наблюдавшихся психиатрами

Доля больных (%)

0% 5% 10% 15% 20% 25% 30% 35% 40%



Синдромы дефицита моноаминов и психопатология

Синдром дефицита дофамина - СДД D

- ангедония
- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и содержательности мышления

Синдром дефицита серотонина - СДС 5-НТ

- сниженное настроение
- тревога
- приступы паники
- фобии
- обсессии и компульсии
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли

Синдром дефицита норадреналина - СДН NA

- трудности концентрации внимания
- анергия
- замедление информационных процессов
- сниженное настроение
- моторная заторможенность
- утомляемость
- боли

Факторные анализ опросника CES-D

N фактора (% общей дисперсии)	Вопросы, их		
	N	Формулировка	факторны е нагрузки
1-ый (16,3%)	7	•Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий	0,77
	5	•Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься	0,75
	20	•У меня нет сил и желания начинать что-либо делать	0,63
	6	•Я чувствую подавленность	0,58
	3	•Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи мне не удастся избавиться от чувства тоски	0,52
	13	•Кажется, что я стал меньше говорить	0,51
2-ой (11,5%)	12	•Я чувствую себя счастливым человеком	0,78
	16	•Жизнь доставляет мне удовольствие	0,76
	8	•Я надеюсь на хорошее будущее	0,69
3-ий (11,1%)	15	•Окружающие настроены недружелюбно ко мне	0,87
	19	•Мне кажется, что люди меня недолюбливают	0,86
4-ый (11,3%)	17	•Легко могу заплакать	0,70
	10	•Я испытываю беспокойство, страхи	0,66
	1	•Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило	0,54

Дефицит моноаминов и первый фактор

Синдром дефицита дофамина - СДД D

- ангедония
- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и содержательности мышления

Синдром дефицита серотонина - СДС 5-НТ

- **сниженное настроение**
- тревога
- приступы паники
- фобии
- обсессии и компульсии
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли

Синдром дефицита норадреналина - СДН NA

- **трудности концентрации внимания**
- **анергия**
- **замедление информационных процессов**
- **сниженное настроение**
- **моторная заторможенность**
- **утомляемость**
- боли

Дефицит моноаминов и второй фактор

Синдром дефицита дофамина - СДД D

- **ангедония**
- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и содержательности мышления

Синдром дефицита серотонина - СДС 5-НТ

- сниженное настроение
- тревога
- приступы паники
- фобии
- обсессии и компульсии
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли

Синдром дефицита норадреналина - СДН NA

- трудности концентрации внимания
- анергия
- замедление информационных процессов
- сниженное настроение
- моторная заторможенность
- утомляемость
- боли

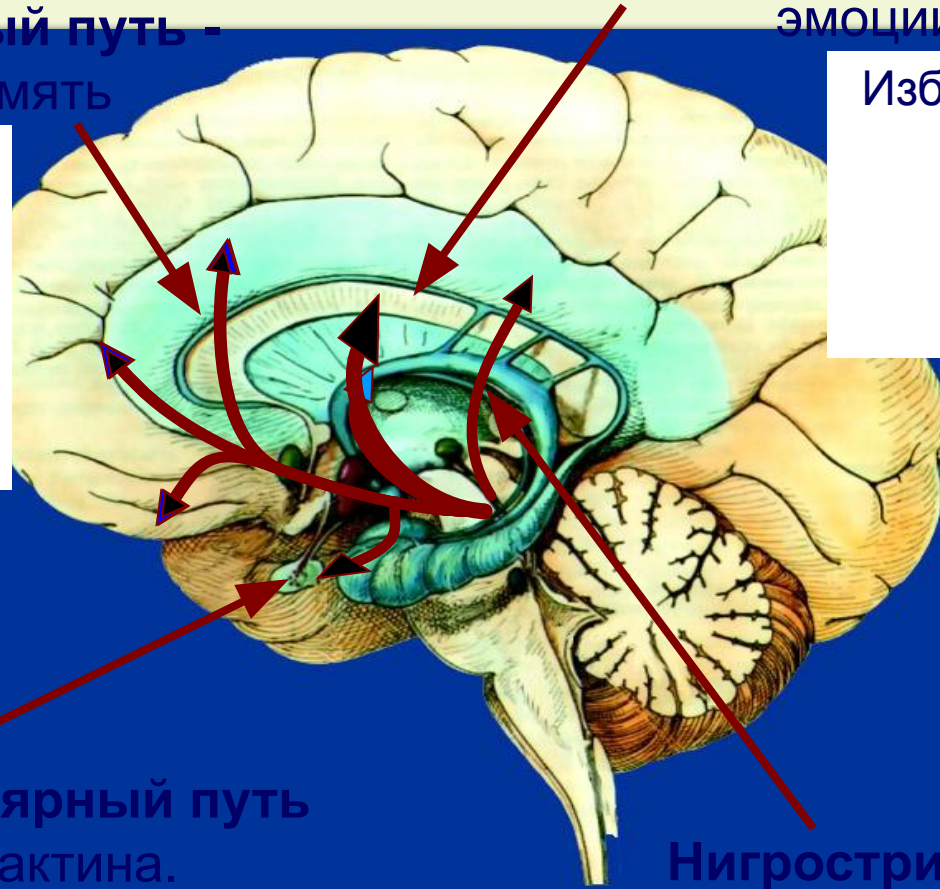
Третий фактор и пути дофаминовой передачи при шизофрении

Мезокортикальный путь -
обучение и память

Дефицит дофамина =
Снижение активности:
негативная
симптоматика,
когнитивные
нарушения

Мезолимбический путь -
эмоции

Избыток дофамина =
Повышение
активности:
продуктивная
симптоматика



Тубероинфундибулярный путь
регуляция пролактина.
Интактен

Нигростриарный путь -
двигательная регуляция
Интактен

Дефицит моноаминов и четвертый фактор

Синдром дефицита дофамина - СДД D

- ангедония
- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и содержательности мышления

Синдром дефицита серотонина - СДС 5-НТ

- **сниженное настроение**
- **тревога**
- приступы паники
- **фобии**
- **обсессии и компульсии**
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли

Синдром дефицита норадреналина - СДН NA

- трудности концентрации внимания
- **анергия**
- замедление информационных процессов
- **сниженное настроение**
- моторная заторможенность
- утомляемость
- боли

Натуралистическая оценка практики применения антидепрессантов в клинике пограничных состояний

- 1. Тоска – 81 (24,2%)**
- 2. Тревога – 131 (39,2%)**
- 3. Психомоторное торможение – 155 (46,3%)**
- 4. Моральная анестезия – 69 (20,8%)**
- 5. Апатия – 218 (65,4%)**
- 6. Ангедония – 57 (17,1%)**
- 7. Астения – 160 (47,9%)**

334 историй болезни пациентов с депрессивными состояниями в клинике пограничных состояний

(201 женщ., 133 мужч., средний возраст $37,2 \pm 12,3$ года)

Некоторые определения

Тоска - неопределенное, диффузное ощущение, чаще в форме непереносимого гнета в груди (прекардиальная, надчревная тоска) с подавленностью, унынием, безнадежностью, отчаянием; носит характер психического страдания (душевная боль, мука)

Моральная анестезия: сознание психического дискомфорта с чувством умственного оскудения, бедности воображения, изменения эмоциональной сопричастности, угасания фантазии, потери интуиции

Результаты факторного анализа (факторные нагрузки и доля в общей дисперсии)

Симптомы	Факторы (доля в общей дисперсии) и их факторные нагрузки		
	Первый (22,0%)	Второй (19,6%)	Третий (16,6%)
Тоска	0,03	0,80	-0,02
Тревога	-0,03	0,75	-0,03
Психомоторное торможение	0,32	0,33	0,61
Моральная анестезия	0,77	-0,09	0,02
Апатия	0,45	-0,18	0,10
Ангедония	0,80	0,12	0,03
Астения	-0,05	-0,12	0,88

Синдромы дефицита моноаминов и результаты факторного анализа

Синдром дефицита дофамина - СДД



- **ангедония**
- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и содержательности мышления

Синдром дефицита серотонина - СДС



- **гипотимия**
- **тревога**
- приступы паники
- фобии
- **обсессии и компульсии**
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли

Синдром дефицита норадреналина - СДН

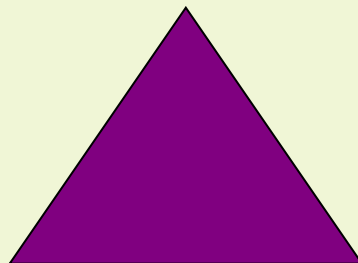


- трудности концентрации внимания
- «дефицит» рабочей памяти
- **замедление информационных процессов**
- гипотимия
- **моторная заторможенность**
- утомляемость
- боли

СДМ и депрессивные синдромы

с заторможенностью и апатией	СДД		СДН
с тревогой и ажитацией		СДС	
с позитивной аффективностью		СДС	СДН
с негативной аффективностью	СДД		СДН
тоскливые		СДС	СДН
тревожные		СДС	
астенические			СДН
адинамические			СДН
апатические			СДН
ангедонические	СДД		
соматизированные	СДД		
деперсонализационные		СДС	СДН
тревожно-апатические	СДД		СДН
	СДД		СДН

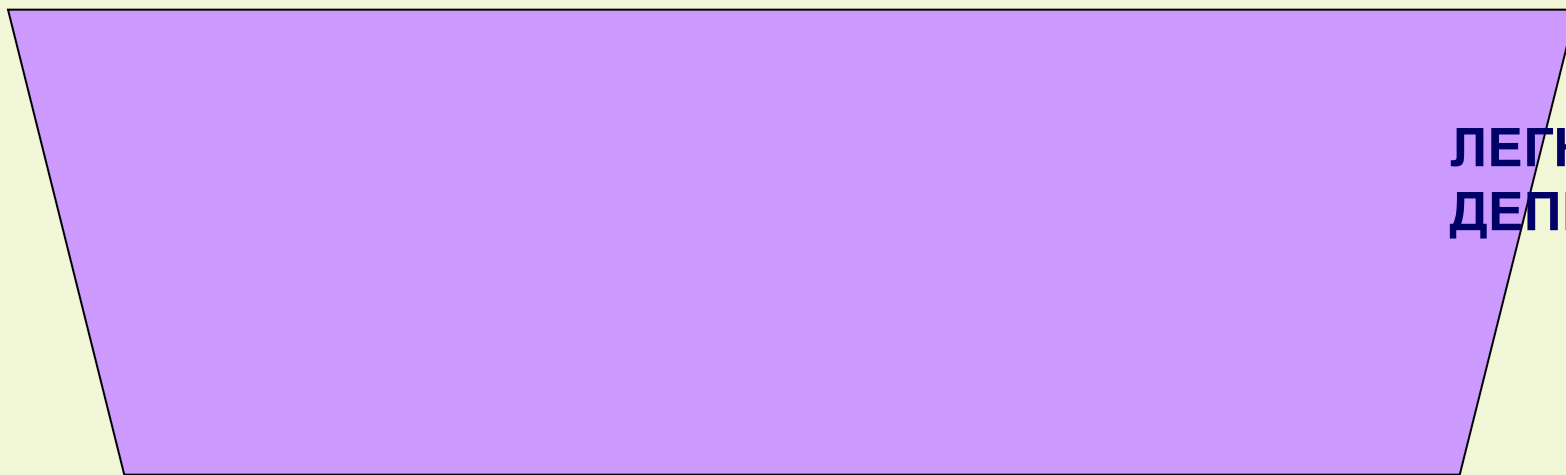
ДЕПРЕССИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ



**ТЯЖЕЛЫЕ
ДЕПРЕССИИ**

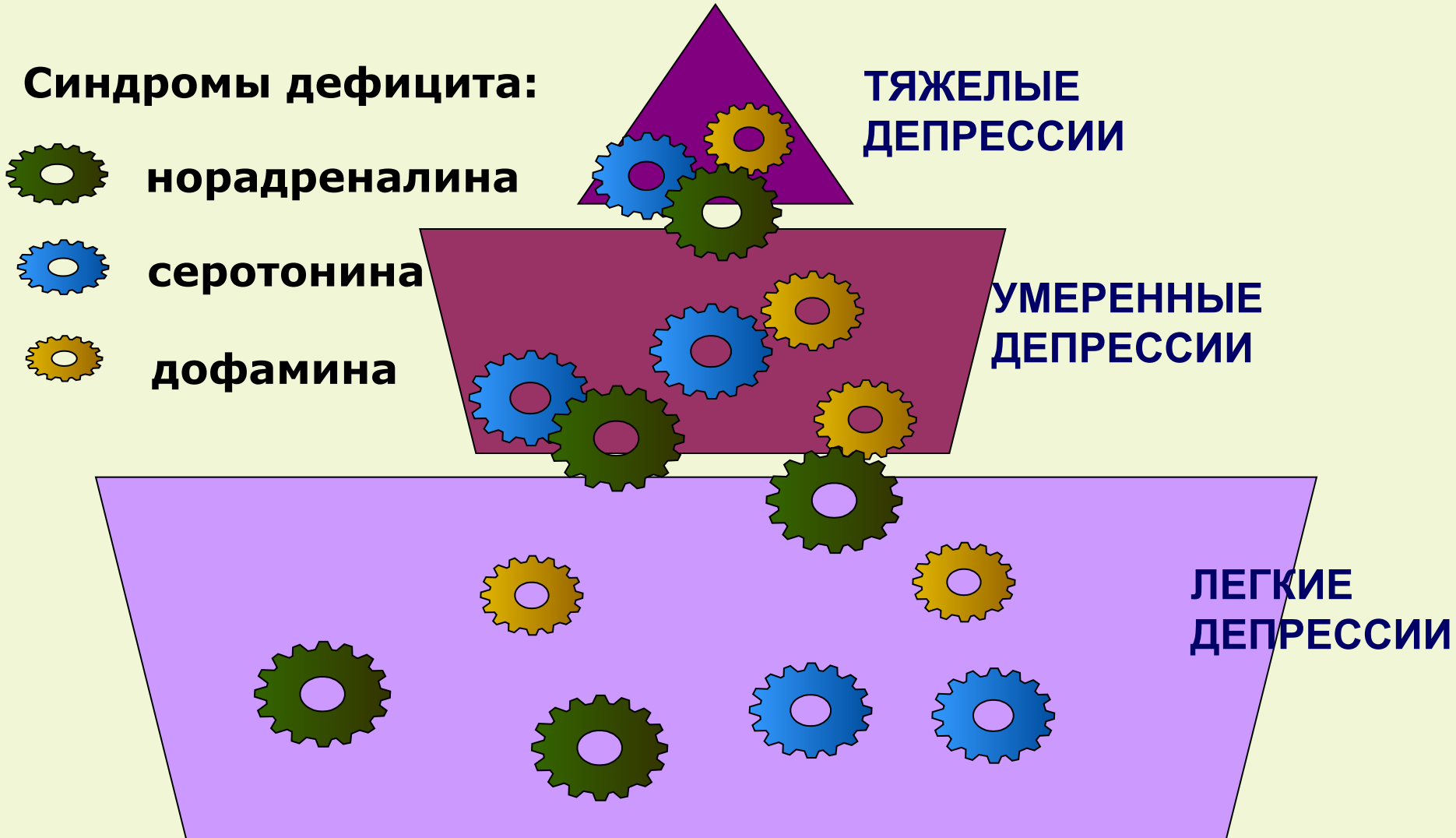


**УМЕРЕННЫЕ
ДЕПРЕССИИ**



**ЛЕГКИЕ
ДЕПРЕССИИ**

Депрессия тяжесть и синдромы дефицита моноаминов



СДМ, депрессивные синдромы и их тяжесть

тяжелые

СДД

СДС

СДН

среднетяжелые

с заторможенностью и апатией

СДД

СДН

с позитивной аффективностью

СДС

СДН

с негативной аффективностью

СДД

СДН

тоскливые

СДС

СДН

соматизированные

СДС

СДН

деперсонализационные

СДД

СДН

тревожно-апатические

СДД

СДС

легкие

тревожные

СДС

с тревогой и ажитацией

СДС

астенические

СДН

адинамические

СДН

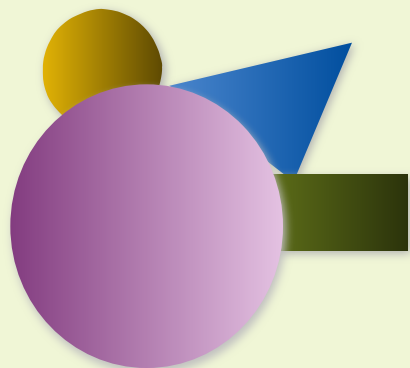
апатические

СДД

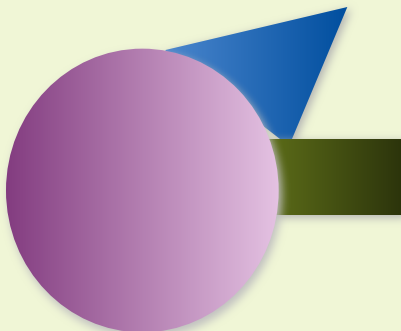
ангедонические

СДД

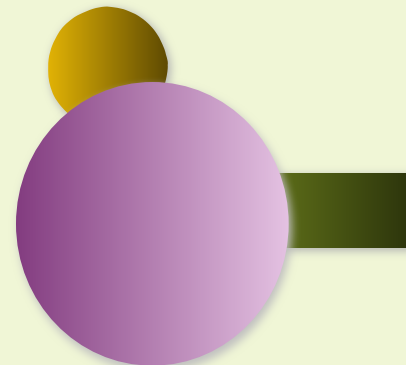
Дифференциация антидепрессантов



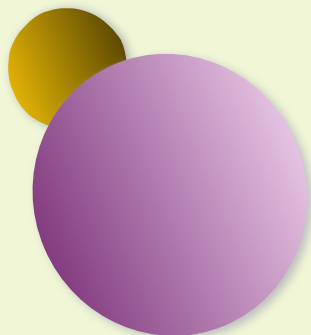
**Дофамин-, серотонин-
и норадреналин-
ергические**



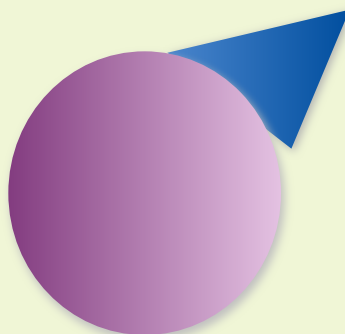
**серотонин- и
норадреналин-
ергические**



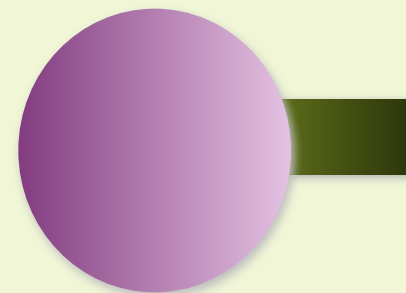
**дофамин и
норадреналин-
ергические**



дофаминергические



серотонинергические



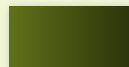
**норадреналин-
ергические**



дофамин

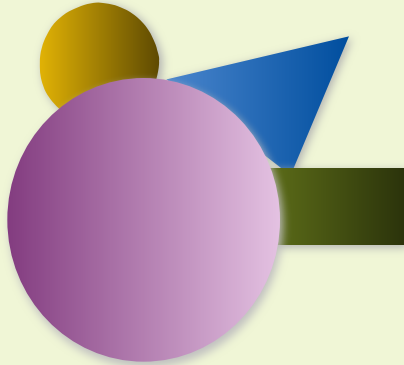


серотонин

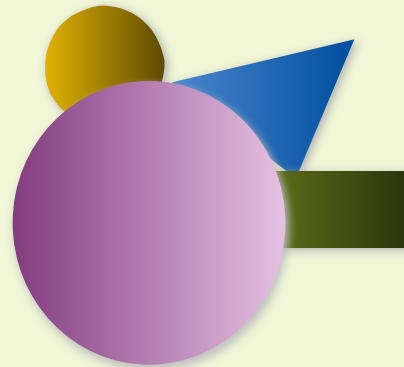


норадреналин

Дофамин-, серотонин и норадренергические антидепрессанты



Трициклические антидепрессанты (ТЦА) – имипрамин (мелипрамин), amitриптилин



Ингибиторы моноаминоксидазы обратимые типа А (ОИМАО-А): моклобемид (аурорикс), пирлиндол (пиразидол)

Увеличение содержания:



дофамина

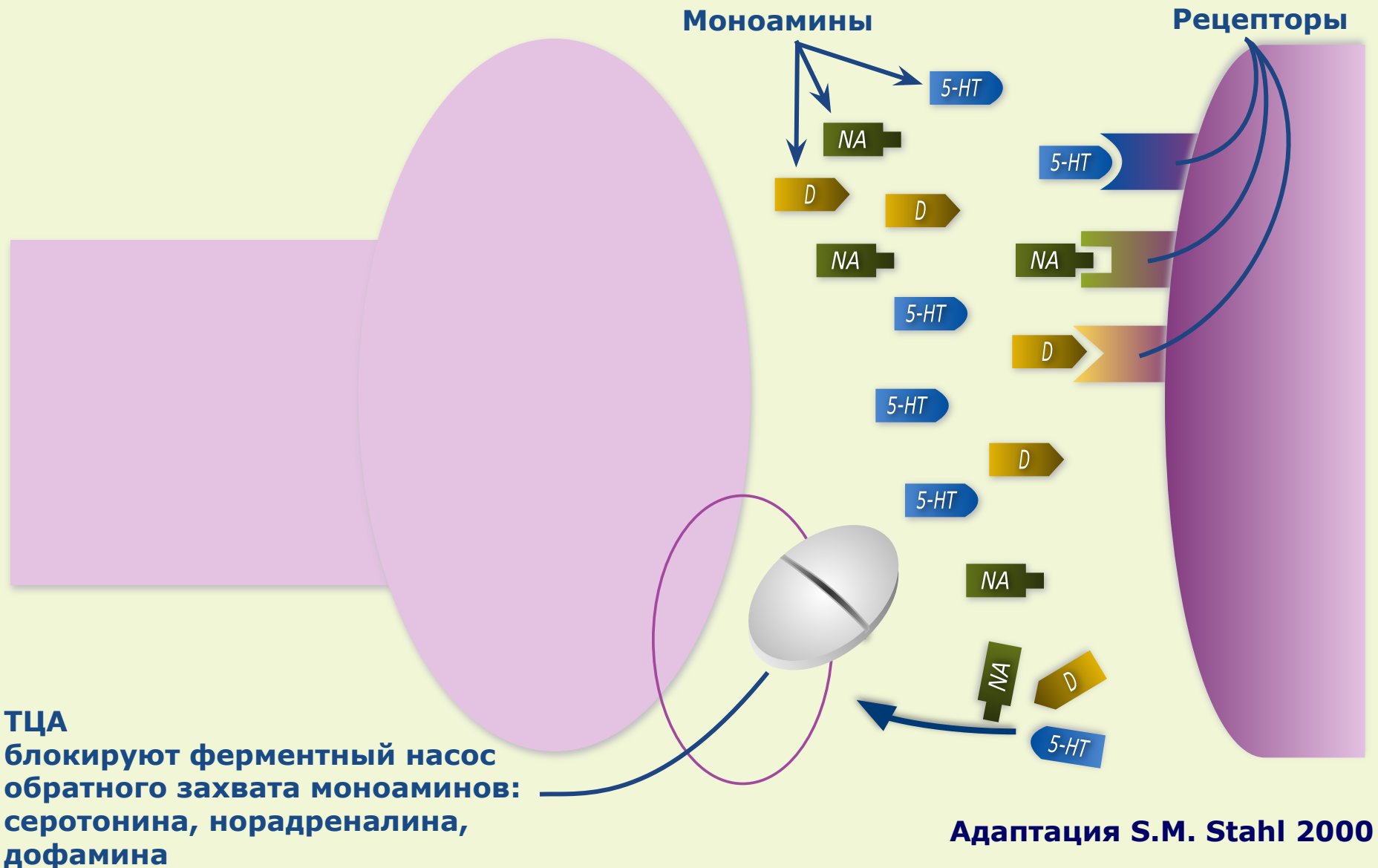


серотонина



норадреналина

Рост концентрации моноаминов под воздействием трициклических антидепрессантов



СДМ, депрессивные синдромы и их тяжесть

тяжелые

СДД

СДС

СДН

среднетяжелые

с заторможенностью и апатией

СДД

СДН

с позитивной аффективностью

СДС

СДН

с негативной аффективностью

СДД

СДН

тоскливые

СДС

СДН

соматизированные

СДС

СДН

деперсонализационные

СДД

СДН

тревожно-апатические

СДД

СДС

легкие

тревожные

СДС

с тревогой и ажитацией

СДС

астенические

СДН

адинамические

СДН

апатические

СДД

ангедонические

СДД

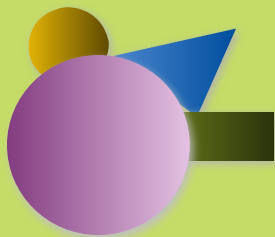
Депрессии для amitriptyline and imipramine

тяжелые

СДД

СДС

СДН



Объем сведений о показаниях, противопоказаниях и побочных действиях при описании антидепрессанта

Показания:

Депрессивные состояния различной этиологии и с различной симптоматикой (эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные и инволюционные депрессии); депрессивный синдром при шизофрении и расстройствах личности; пресенильные и сенильные депрессии; депрессивные состояния при длительном болевом синдроме и при хронических соматических заболеваниях; депрессивные расстройства реактивной, невротической и психопатической природы, включая их соматические эквиваленты у детей; обсессивно-компульсивные синдромы (фобия), панические приступы страха, хронический болевой синдром (хронические боли у онкологических больных, мигрень, ревматические заболевания, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, посттравматическая невралгия, диабетическая или др. периферическая невралгия), нарколепсия, сопровождающаяся катаlepsией; головная боль, мигрень (профилактика).

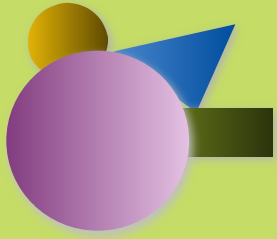
Противопоказания:

Гиперчувствительность, применение совместно с ингибиторами MAO и за 2 нед перед началом лечения, инфаркт миокарда (острый и подострый периоды), острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психоактивными ЛС, закрытоугольная глаукома, тяжелые нарушения проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV блокада II ст.), период лактации, детский возраст (до 10 лет - при обсессивных состояниях; до 12 лет - при депрессии). С осторожностью. Хронический алкоголизм, бронхиальная астма, маниакально-депрессивный психоз, угнетение костномозгового кроветворения, беременность (особенно I триместр), заболевания ССС (стенокардия, аритмия, блокады сердца, ХСН, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия), инсульт, нарушение моторной функции ЖКТ (риск возникновения паралитической непроходимости), внутриглазная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность, тиреотоксикоз, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, шизофрения (возможна активация психоза), эпилепсия, пожилой возраст.

Побочные действия:

Антихолинергические эффекты: нечеткость зрительного восприятия ("пелена" перед глазами), парез аккомодации, мидриаз, повышение внутриглазного давления (только в глазах с локальным анатомическим предрасположением - узким углом передней камеры), тахикардия, сухость во рту, спутанность сознания, делирий или галлюцинации, запоры, паралитическая кишечная непроходимость, затруднение мочеиспускания, снижение потоотделения. Со стороны нервной системы: сонливость, астения, беспокойство, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревожность, возбуждение, двигательное беспокойство, маниакальное состояние, гипоманиакальное состояние, агрессивность, нарушение памяти, деперсонализация, усиление депрессии, снижение способности к концентрации внимания, бессонница, "кошмарные" сновидения, зевота, повышенная утомляемость; активация симптомов психоза; головная боль, миоклонус; дизартрия, тремор мелких мышц, особенно рук, кистей, головы и языка, периферическая невралгия (парестезии), миастения, миоклонус; атаксия, экстрапирамидный синдром, усиление эпилептических приступков; изменения на ЭЭГ, гиперпирексия. Со стороны ССС: синусовая тахикардия, сердцебиение, головокружение, ортостатическая гипотензия, коллапс, клинически незначимые изменения на ЭКГ (интервала S-T или зубца T) у пациентов, не страдающих заболеваниями сердца; аритмия, лабильность АД (снижение или повышение АД), нарушение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS, изменение интервала P-Q, блокада ножек пучка Гиса, AV блокада). Со стороны пищеварительной системы: тошнота, редко - гепатит (включая изменение функциональных "печеночных" проб и холестатической желтухи), изжога, рвота, гастралгия, увеличение аппетита и массы тела или снижение аппетита и массы тела, стоматит, глоссит, кариес зубов, изменение вкуса, диарея, потемнение языка. Со стороны эндокринной системы: увеличение в размерах (отек) тестикул, гинекомастия; увеличение размеров молочных желез, гиперпролактинемия, галакторея; снижение или повышение либидо, снижение потенции, гипо- или гипергликемия, гипонатриемия (снижение выработки вазопрессина), синдром неадекватной секреции АДГ. Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, эозинофилия. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, фотосенсибилизация, ангионевротический отек. Прочие: выпадение волос, шум в ушах, отеки, петехии, "приливы" крови к коже лица, ощущение тепла или холода, задержка мочи, учащенное мочеиспускание, гипопротеинемия, гиперпирексия. Симптомы синдрома "отмены" (при внезапной отмене после длительного лечения): тошнота, рвота, диарея, головная боль, недомогание, нарушения сна, необычные сновидения, необычное возбуждение; при постепенной отмене после длительного лечения - раздражительность, двигательное беспокойство, нарушения сна, необычные сновидения. Местные реакции на в/в введение: тромбоз, лимфангит, чувство жжения, аллергические кожные реакции. Передозировка. Симптомы: развиваются через 4 ч после передозировки, достигают максимума через 24 ч и длятся 4-6 сут. При передозировке на передозировку, особенно у детей, пациента следует госпитализировать. Со стороны ЦНС: сонливость, ступор, кома, атаксия, бессонница, галлюцинации, беспокойство, психомоторное возбуждение, снижение способности к концентрации внимания, спутанность сознания, гиперрефлексия, ригидность мышц, хореоатетоз, эпилептические приступы. Со стороны ССС: снижение АД, тахикардия, аритмия, нарушение внутрисердечной проводимости (внутрижелудочковая блокада, AV блокада), характерные для интоксикации трициклическими антидепрессантами изменения ЭКГ (особенно QRS), шок, СН; в очень редких случаях - остановка сердца. Прочие: угнетение дыхания, одышка, цианоз, остановка дыхания, рвота, гипертермия, мидриаз, повышенное потоотделение, олигурия или анурия. Лечение: при пероральном приеме - промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая и поддерживающая терапия; при тяжелых антихолинергических эффектах (снижение АД, аритмии, коме, миоклонических эпилептических приступах) - введение ингибиторов холинэстеразы (применение физостигмина не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения судорог); поддержание АД и водно-электролитного баланса. Показаны контроль функций ССС (включая ЭКГ) в течение 5 дней (рецидив может наступить через 48 ч и позже), противосудорожная терапия, ИВЛ и др. реанимационные мероприятия. Гемодиализ и форсированный диурез неэффективны.

Депрессии для пипофезина



тревожные

СДС

с тревогой и ажитацией

СДС

астенические

СДН

адинамические

СДН

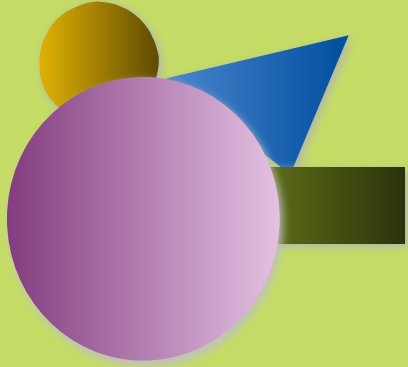
апатические

СДД

ангедонические

СДД

ОИМАО-А и легкие депрессии



Ингибиторы моноаминоксидазы обратимые типа А (ОИМАО-А): моклобемид (аурорикс), пирлинол (пирзадидол)

тревожные

СДС

с тревогой и ажитацией

СДС

астенические

СДН

адинамические

СДН

апатические

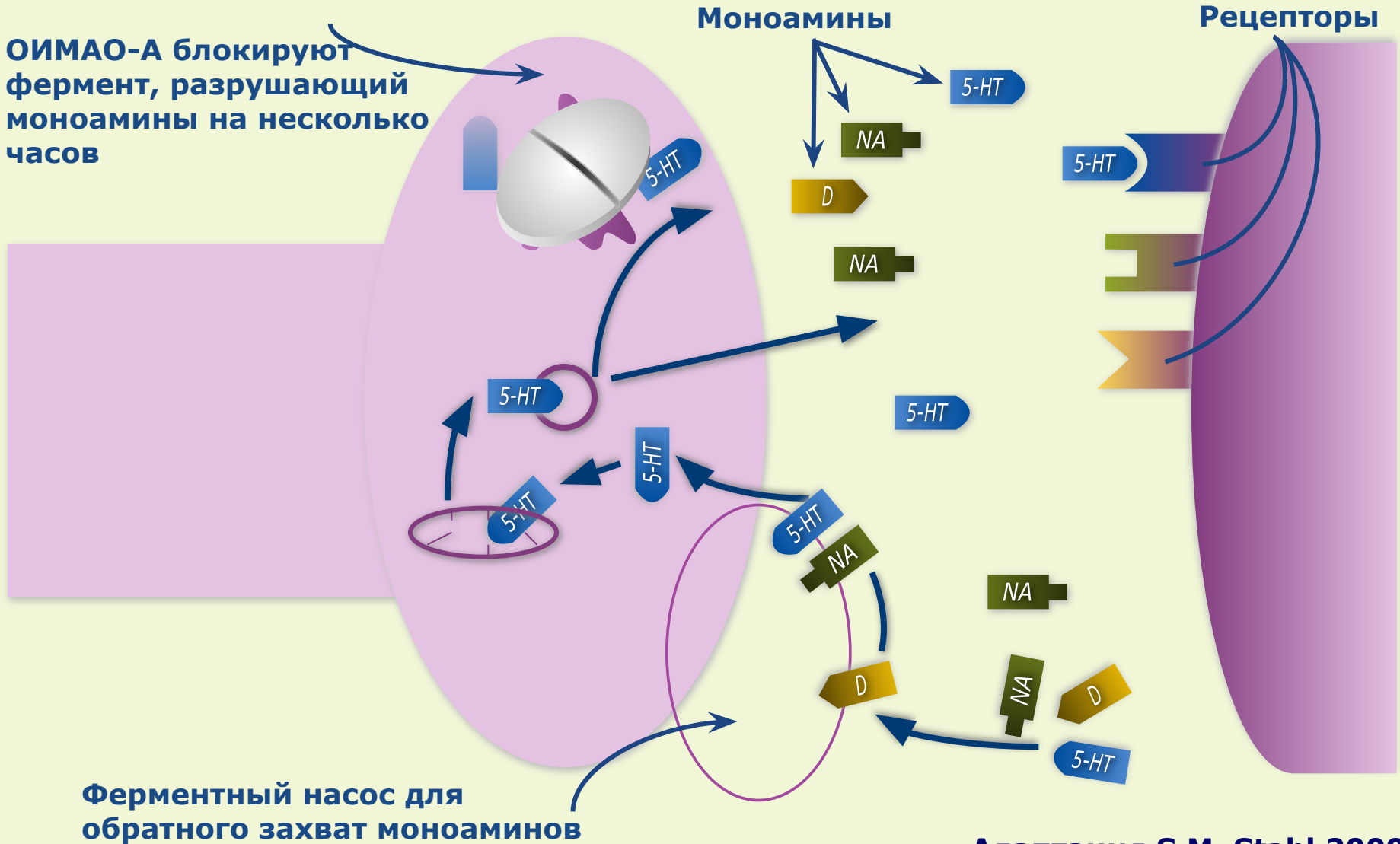
СДД

ангедонические

СДД

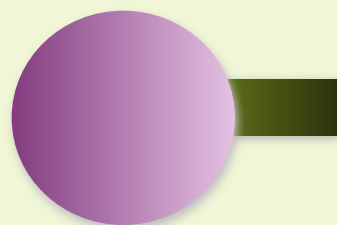
Классическая моноаминовая гипотеза депрессии (нормальное состояние нейронов)

ОИМАО-А блокируют фермент, разрушающий моноамины на несколько часов



Ферментный насос для обратного захват моноаминов

Норадренергические антидепрессанты



Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) – мапротилин (людиомил)

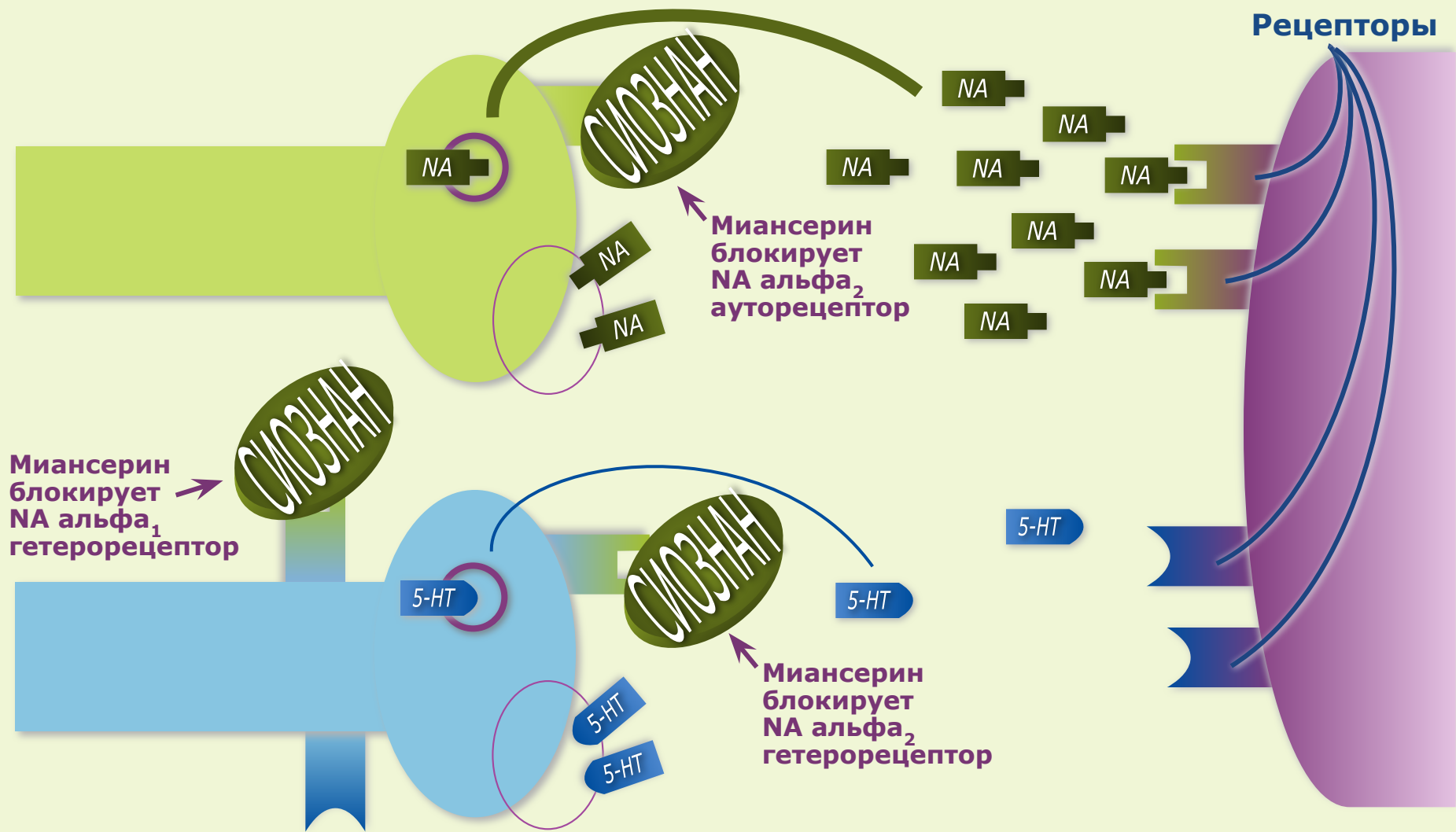
Блокаторы рецепторов – миансерин (леривон)

Увеличение содержания:

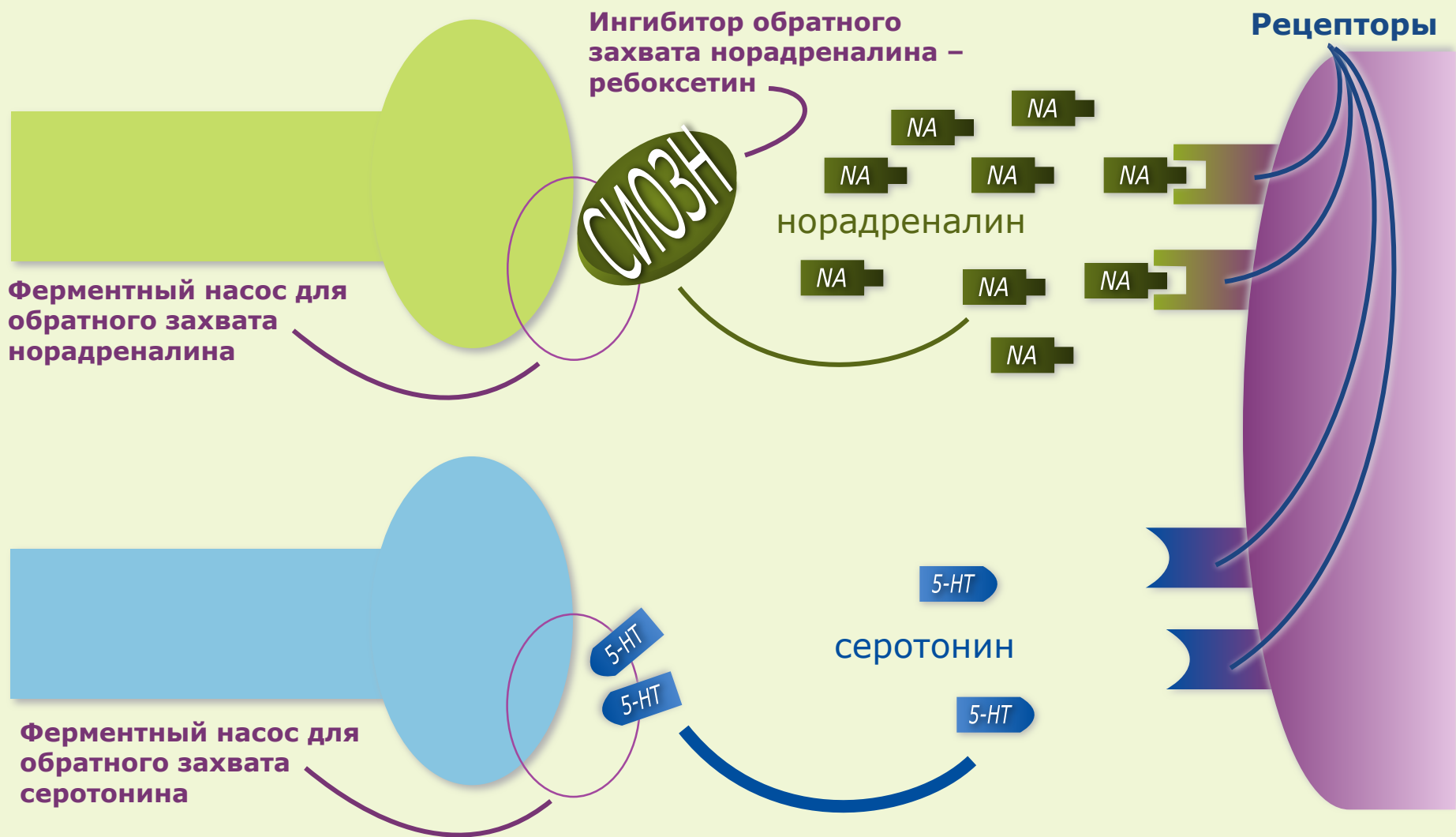


норадреналина

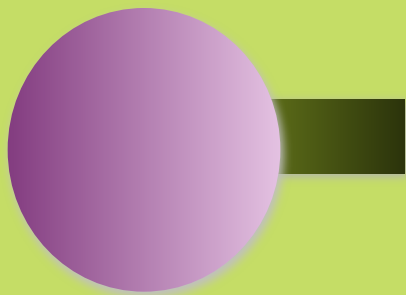
Норадренергический и серотонинергический нейроны при депрессии: действие СИОЗНАН (миансерин)



Норадренергический и серотонинергический нейроны при депрессии: действие СИОЗН (мапротилин)



Депрессии для мапротилина и миансерина



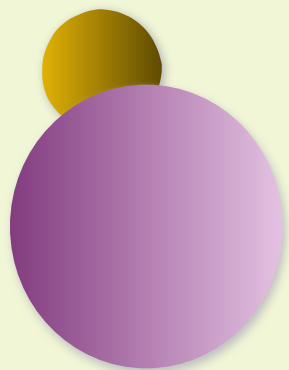
астенические

СДН

адинамические

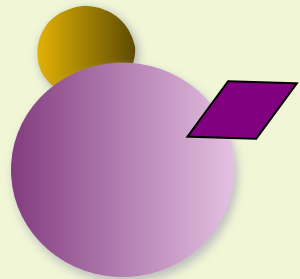
СДН

Дофаминенэргические антидепрессанты



Увеличение содержания:  **дофамина**

Антидепрессанты двойного действия дофамин- и глутаматергические



Селективный стимулятор обратного захвата серотонина– тианептин (коаксил)

Увеличение содержания:



дофамина

Уменьшение количества:

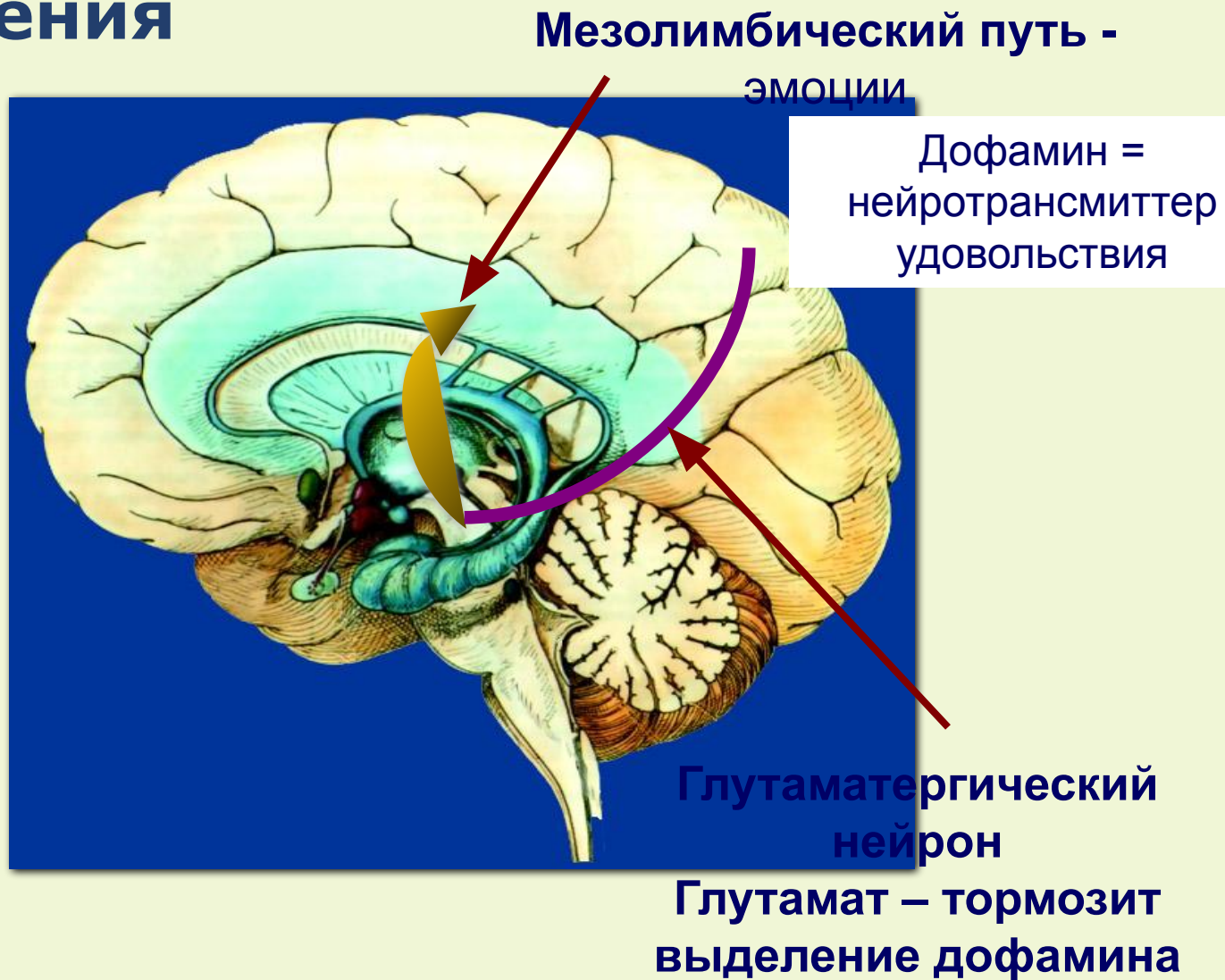


глутамата

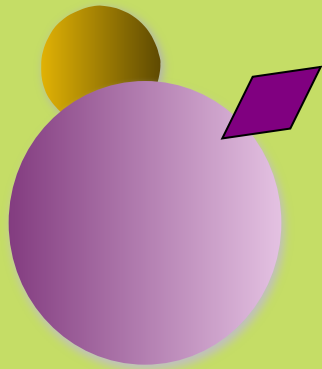
Продофаминергическое действие селективного стимулятора обратного захвата серотонина - тианептина



Мезолимбический путь – основа функционирования механизма подкрепления



Депрессии для тианептина



Селективный стимулятор обратного захвата серотонина – тианептин (коаксил)

апатические

СДД

ангедонические

СДД

**О результатах и перспективах применения
коаксила в наркологической практике / Н.
Н. Иванец, И. П. Анохина, В. В. Чирко и др.
// Социальная и клиническая психиатрия.
— 1998. — Том 8, N 1 . — С. 68-73. — ISSN
0869-4893.**

Изменение правил выписки Коаксила с 15.11.06

**В целях усиления контроля за отпуском
лекарственных средств в аптеках
КОАКСИЛ
включен в перечень лекарственных
средств, подлежащих предметно-
количественному учету (ПКУ)**

**(приказ МЗ и СР России №785 от 13 октября
2006г)**

**Форма
рецепта:**

148-1/у-88

Все упоминания об антидепрессантах в книге нарколога Л.С. Фридмана и соавт. (2000)

Взаимодействие между наркотическими веществами и лекарственными средствами

Алкоголь

ТЦА

Потенцируют депрессию центральной нервной системы, могут вызвать гипотензию

Барбитураты

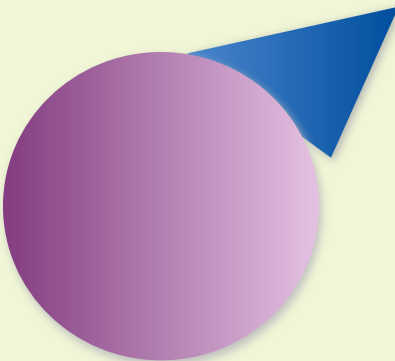
ТЦА

Снижение эффективности ТЦА, угнетение дыхание

Все упоминания об антидепрессантах в книге нарколога Л.С. Фридмана и соавт. (2000)

Установлено, что применение дезипрамина может значительно уменьшить пристрастие к кокаину и выраженную сонливость, связанную с кокаиновой абстиненцией. Но действие препарата проявляется лишь через 2-3 недели после начала приема, что ограничивает его эффективность, особенно если это совпадает со временем, когда пациенты имеют наивысшую вероятность рецидива приема кокаина.

Серотонинергические антидепрессанты



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сетралин (золофт, депрефолт), циталопрам (ципрамил, опра), пароксетин (паксил, актапароксетин), флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), эсциталопрам (ципралекс)



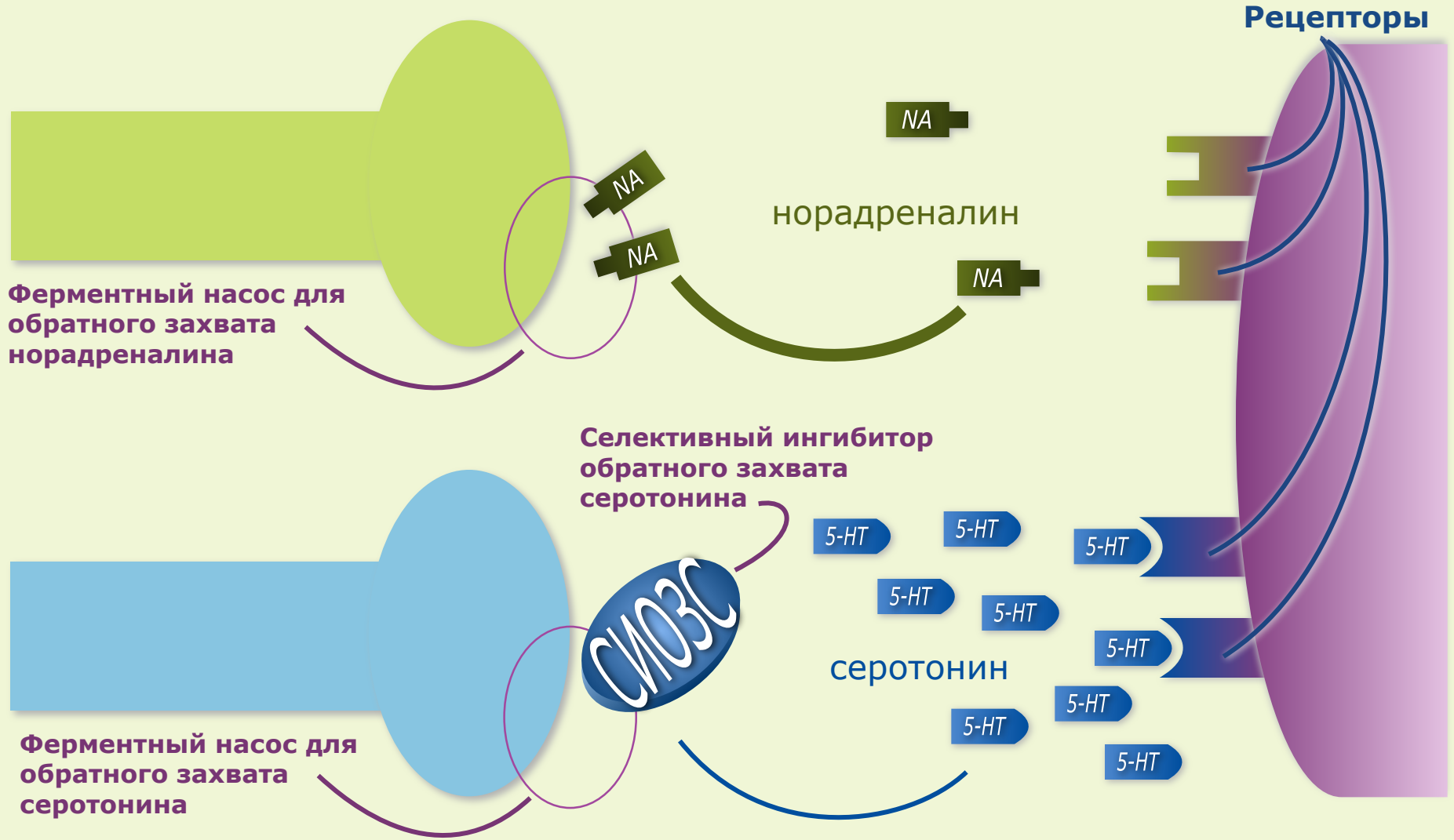
Блокатор рецепторов – тразодон (триттико)

Увеличение содержания:

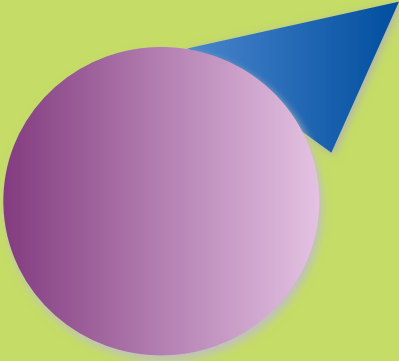


серотонина

Норадренергический и серотонинергический нейроны при депрессии: действие СИОЗС



Депрессии для серотонинергических антидепрессантов



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сетралин (золофт, депрефолт), циталопрам (ципрамил, опра), пароксетин (паксил, актапароксетин), флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), эсциталопрам (ципралекс)

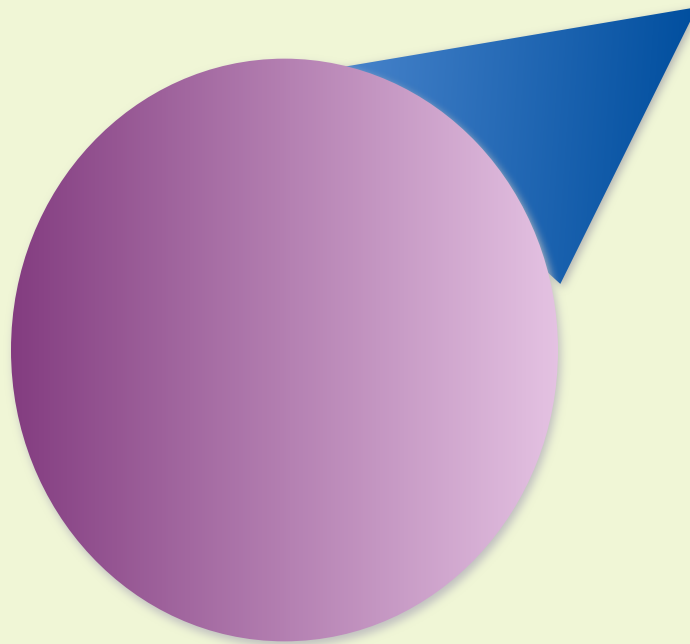
легкие
тревожные

СДС

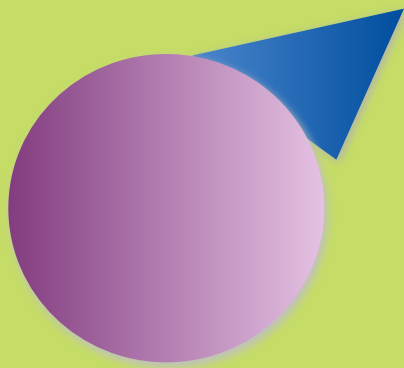
тревога и агитация

СДС

Отсутствие вторичных фармакологических свойств (циталопрам)



Депрессии, циталопрам и эсциталопрам



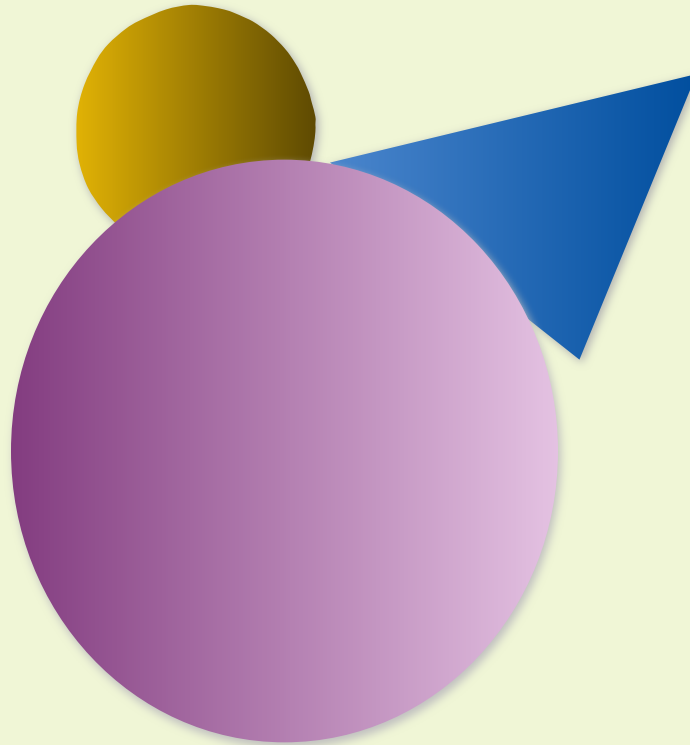
тревожные

СДС

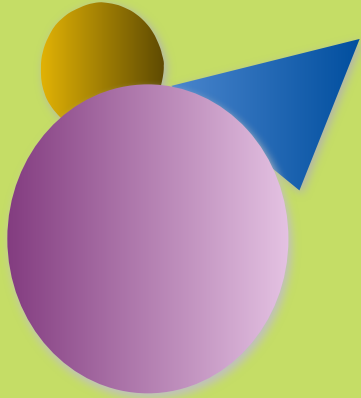
тревога и ажитация

СДС

Вторичные фармакологические свойства сертралина



Депрессии для сертралина



тревожно-апатические

СДД

СДС

тревожные

СДС

тревога и житация

СДС

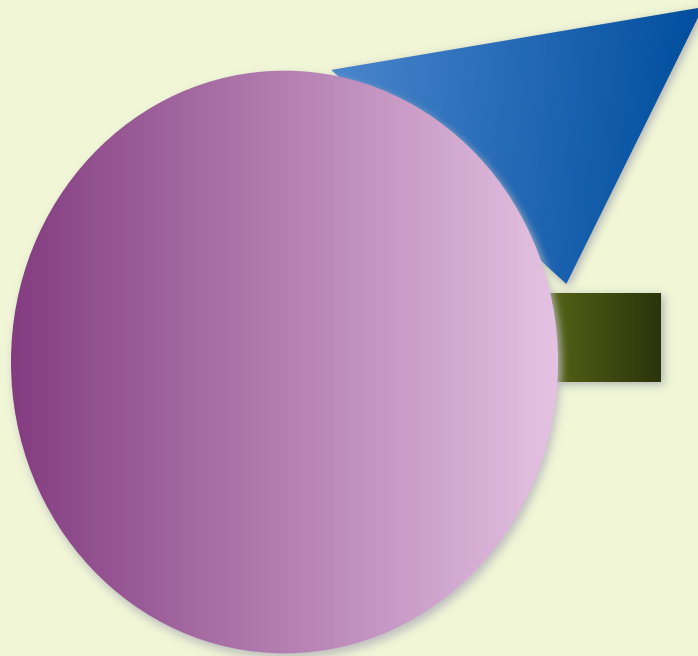
апатические

СДД

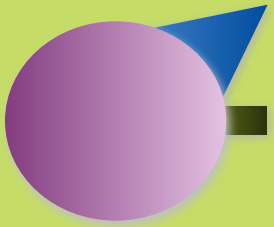
ангедонические

СДД

Вторичные фармакологические свойства пароксетина



Депрессии для пароксетина



с позитивной аффективностью

СДС

СДН

тоскливые

СДС

СДН

соматизированные

СДС

СДН

тревожные

СДС

тревога и ажитация

СДС

астенические

СДН

адинамические

СДН

Спектр терапевтического действия

Паксил Ципрамил Золофт Коаксил Ремерон

Депрессия

✓

✓

✓

✓

✓

ГТР

✓

ПА

✓

✓

✓

ОКР

✓

✓

✓

ПТСР

✓

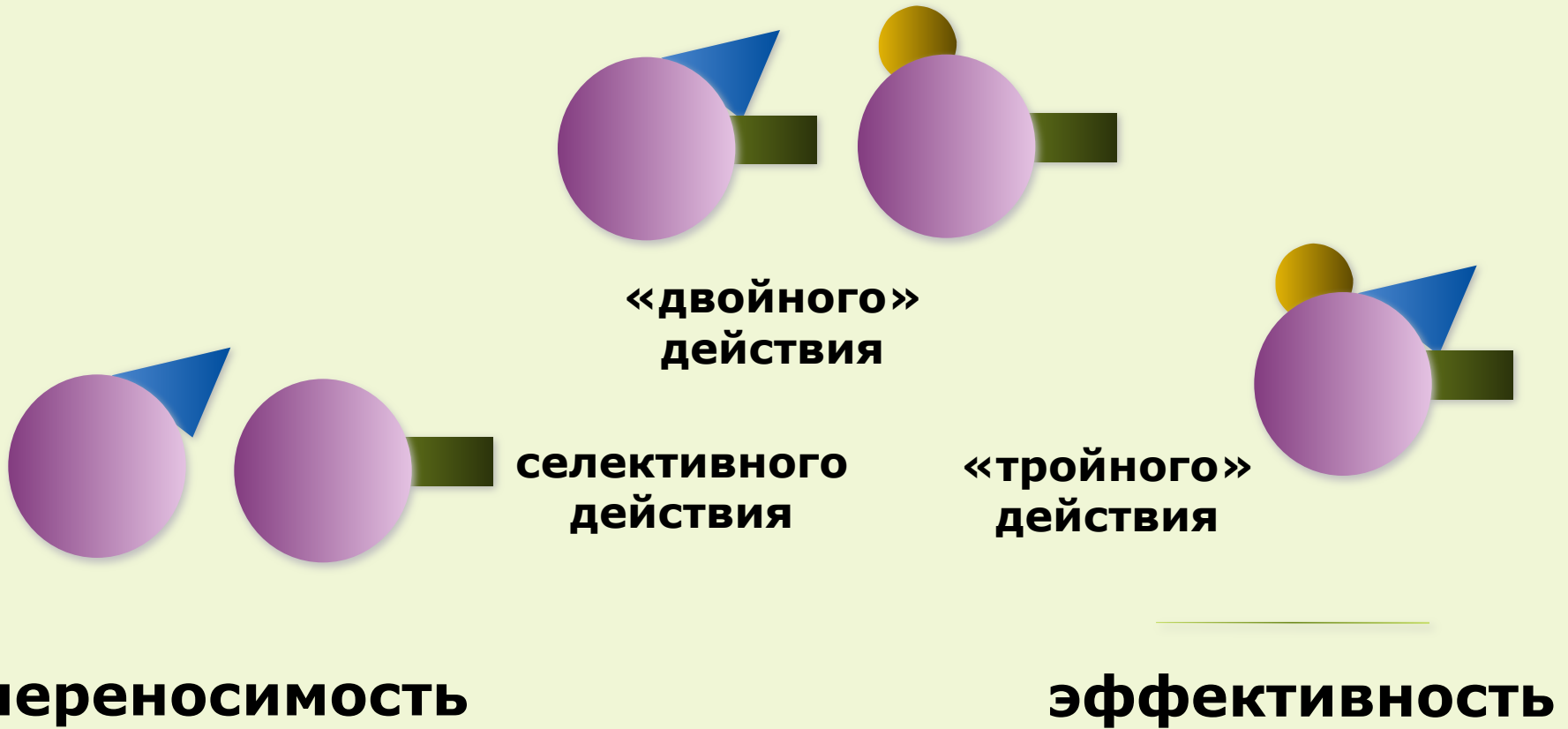
✓

СФ

✓

✓

Эффективность и переносимость антидепрессантов



Увеличение содержания:



дофамина



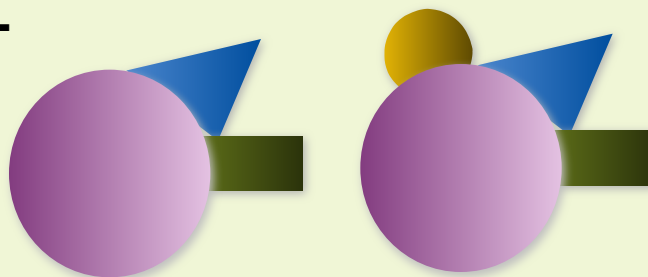
серотонина



норадреналина

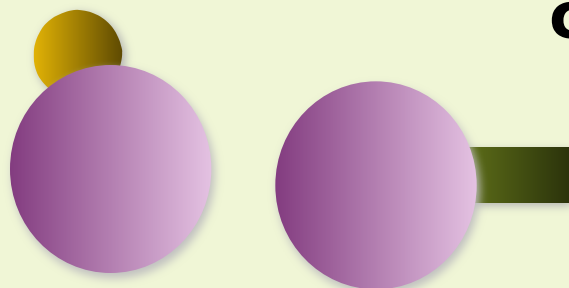
Дифференциация антидепрессантов на седативные, стимулирующие и сбалансированные препараты с учетом СДМ

«двойного» действия -
дулоксетин

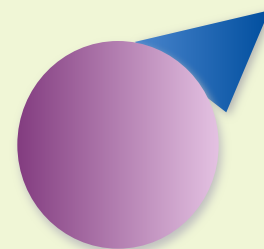


«тройного»
действия

сбалансированные



стимулирующие



седативные
(противотревожные)

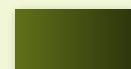
Увеличение
содержания:



дофамин

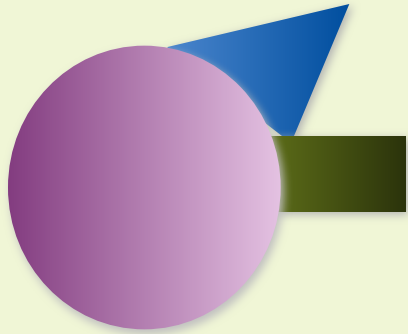


серотонин

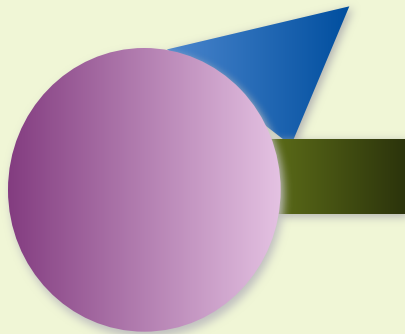


норадреналин

Серотонин- и норадренэргические антидепрессанты



**Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТЦА - анафранил
ИОЗСН) – дулоксетин (симбалта),
венлафаксин (эфевелон),
милнаципран (иксел)**



**Блокатор рецепторов – мirtазапин
(ремерон, мirtазонал)**

**Увеличение
содержания:**

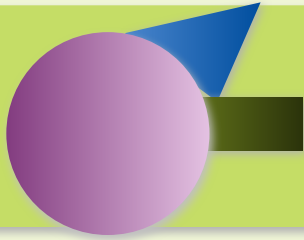


серотонина



норадреналина

Депрессии для серотонин- и норадренергических антидепрессантов



с позитивной аффективностью

СДС

СДН

тоскливые

СДС

СДН

соматизированные

СДС

СДН

тревожные

СДС

с тревогой и ажитацией

СДС

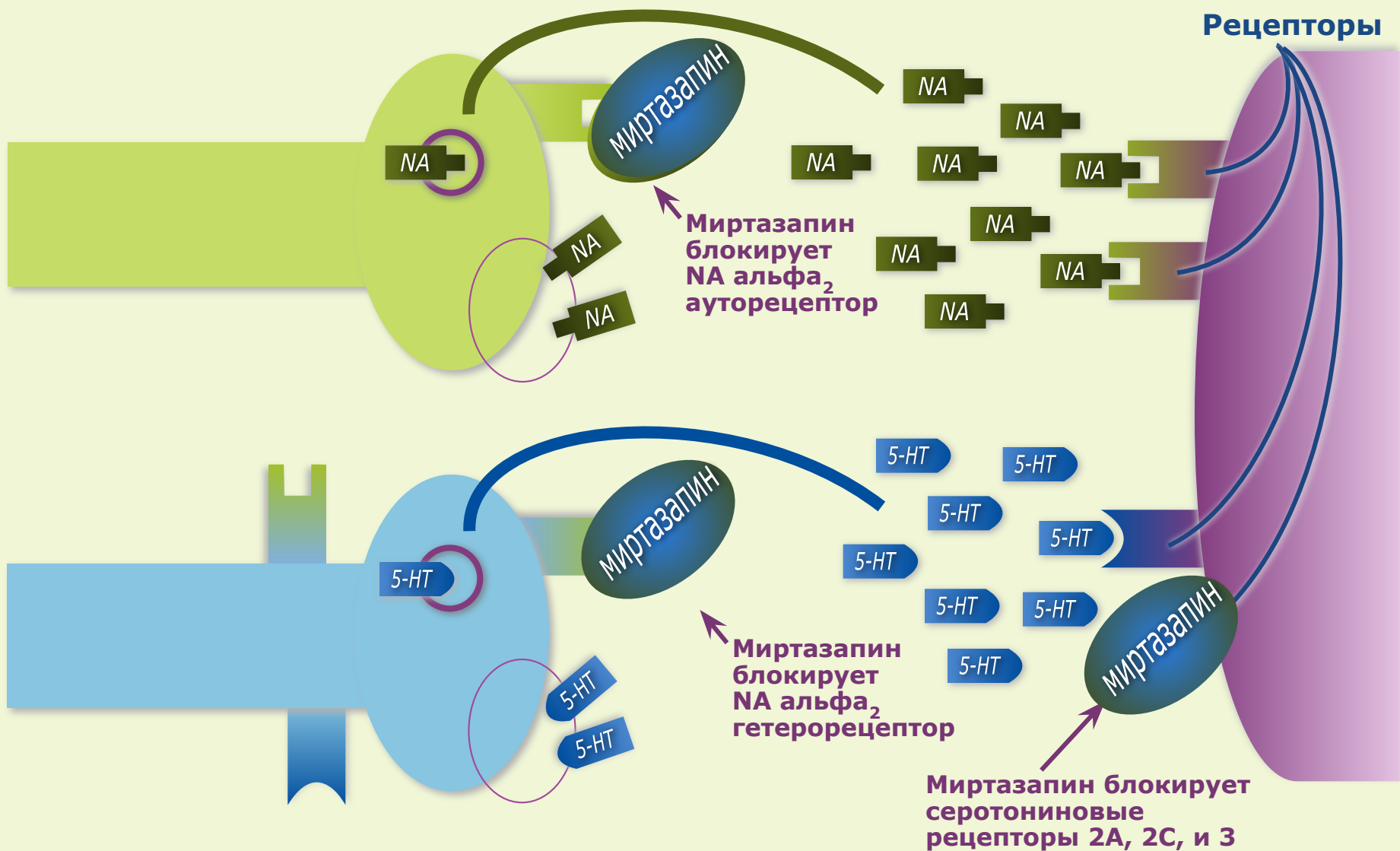
астенические

СДН

адинамические

СДН

Норадренергический и серотонинергический нейроны при депрессии: действие ААСР (миртазапин)



Побочные эффекты антидепрессантов, связанные с блокадой

гистаминовых рецепторов

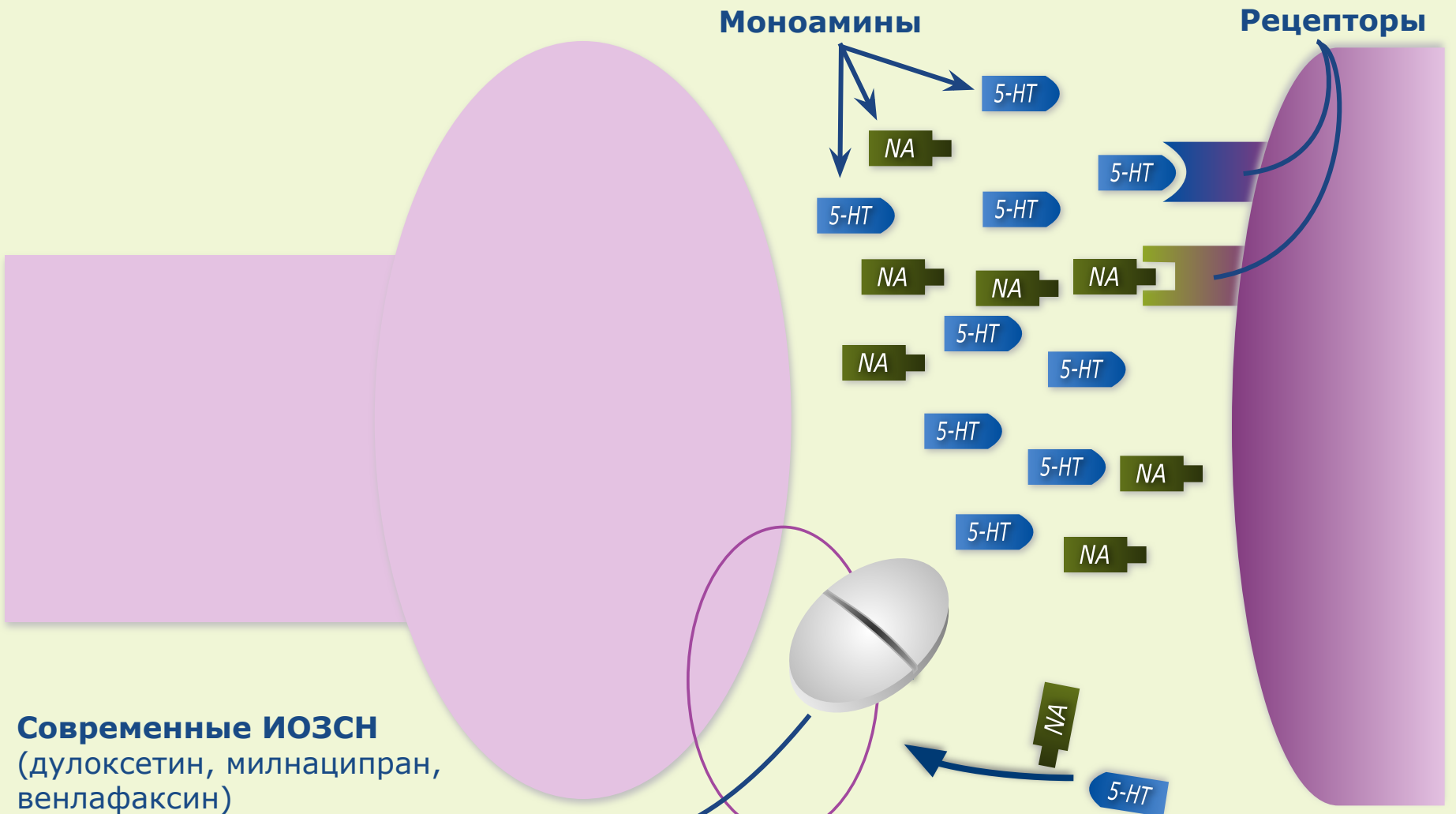
- снижение АД
- увеличение потребности в углеводах
- прибавка в весе
- седативный эффект

2С серотониновых рецепторов

- увеличение веса

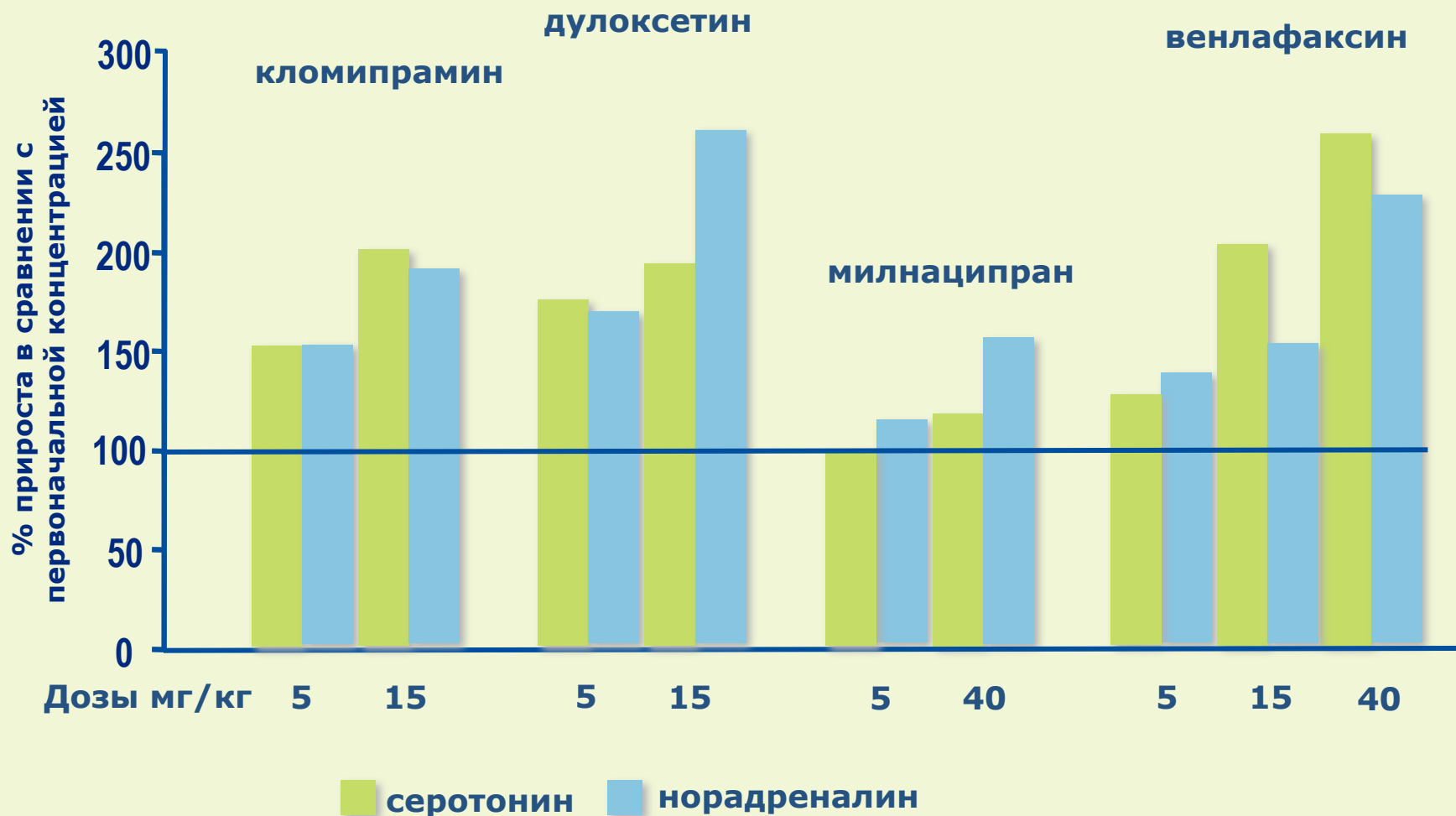


Рост концентрации моноаминов под воздействием ИОЗСН

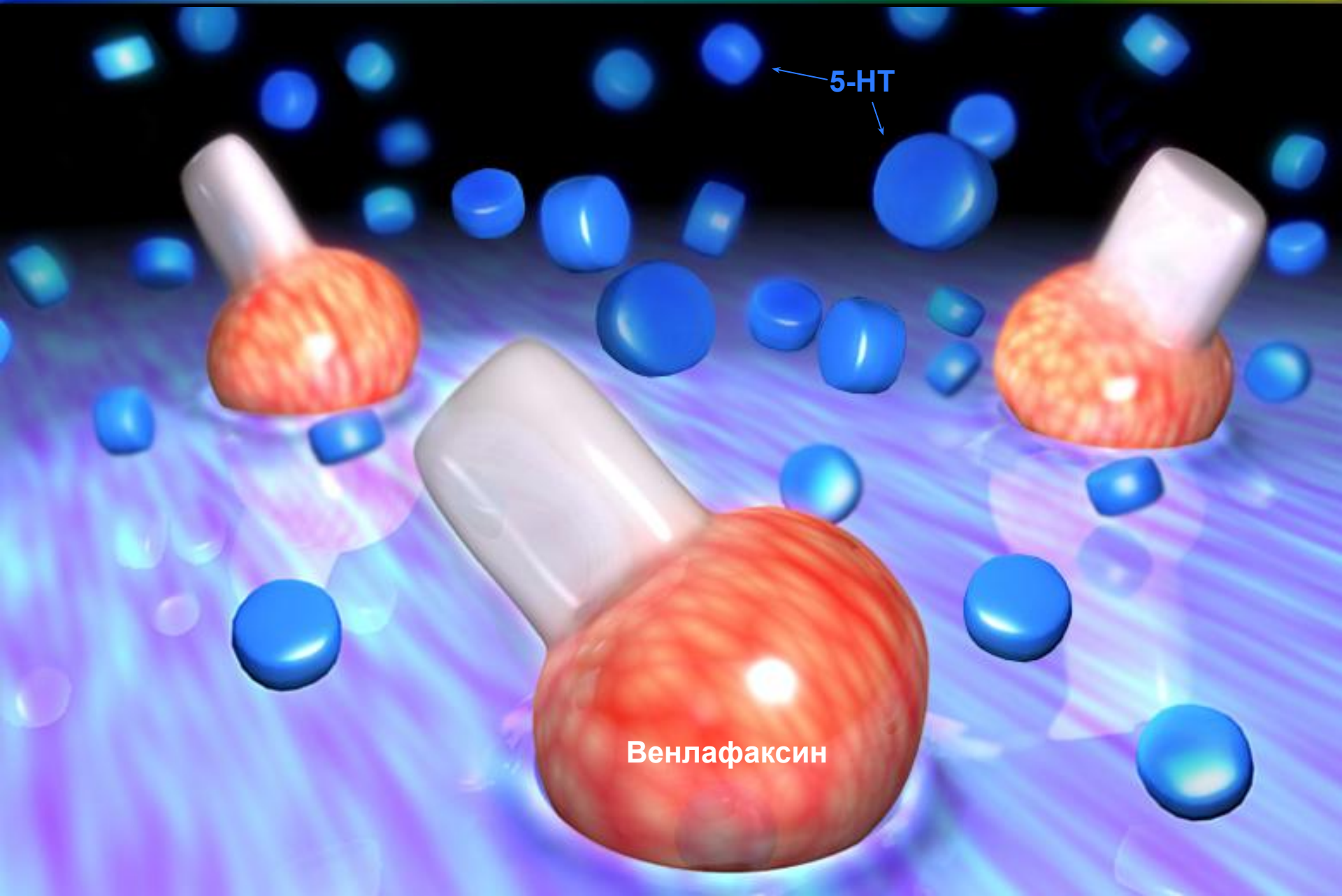


Современные ИОЗСН
(дулоксетин, милнаципран,
венлафаксин)
блокируют ферментный насос
обратного захвата норадреналина
и серотонина

Прирост концентрации серотонина и норадреналина в головном мозге через 4 часа после введения различных доз антидепрессантов

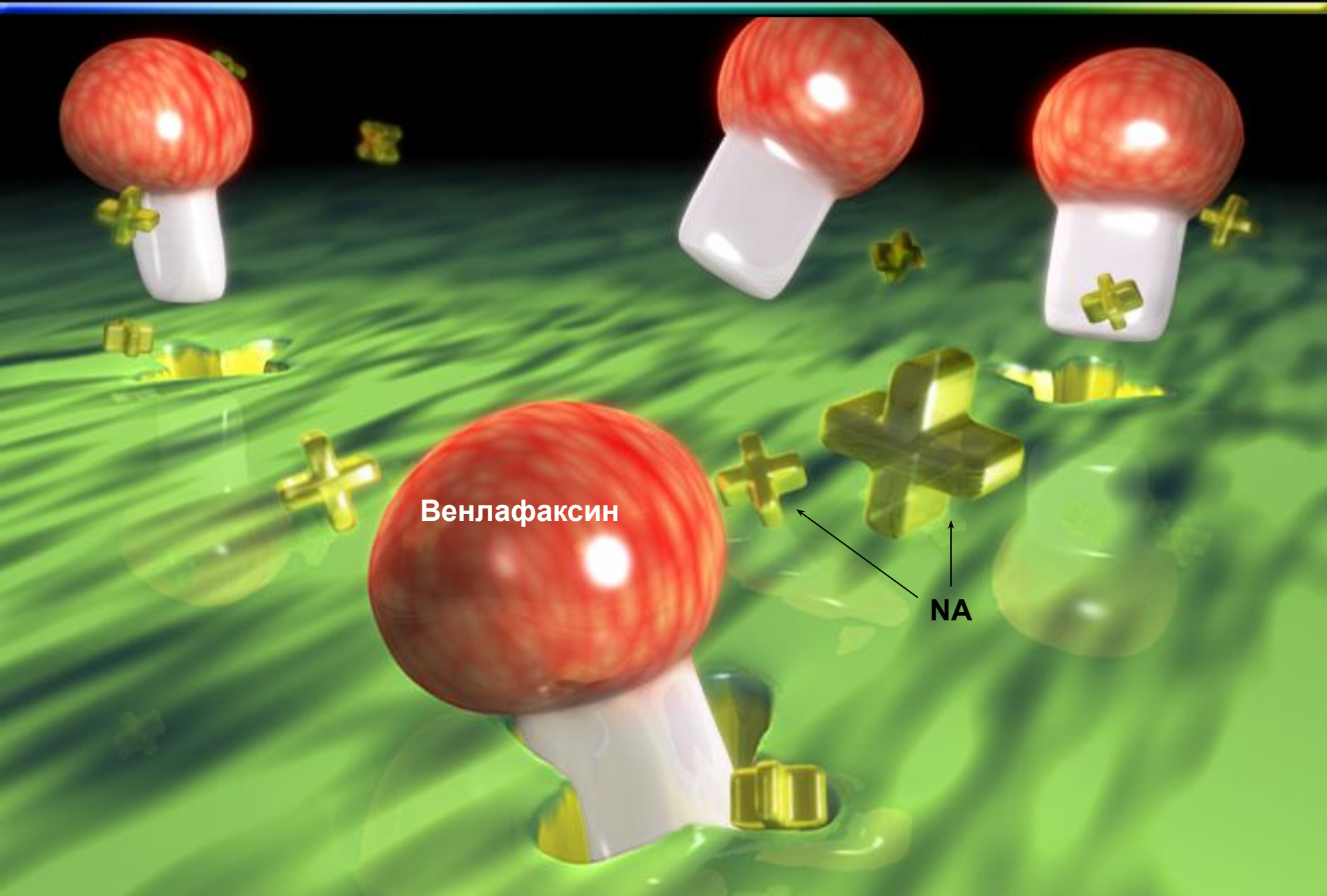


Венлафаксин блокирует переносчик обратного захвата серотонина

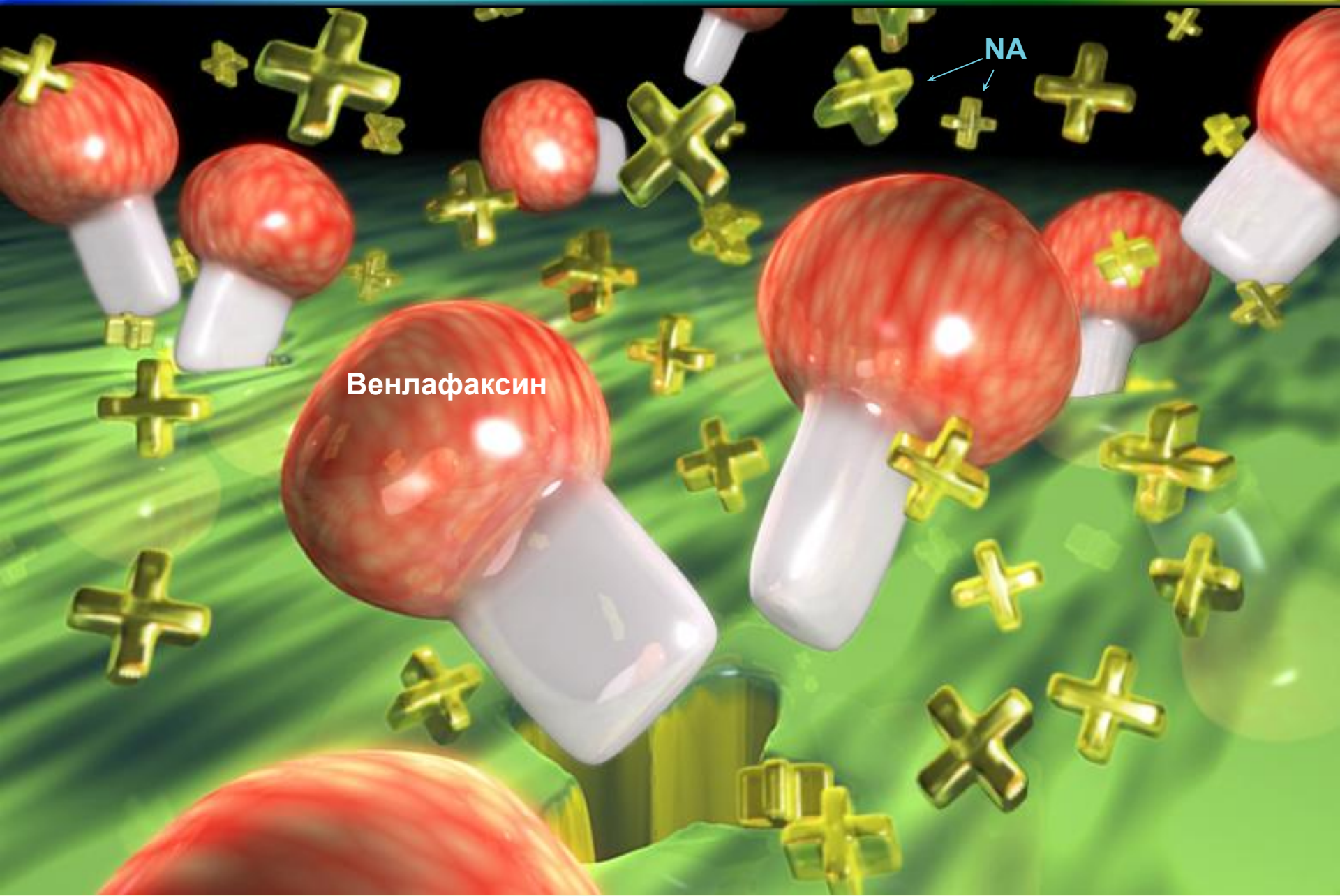


Венлафаксин

Венлафаксин в стартовой дозе частично блокирует обратный захват норадреналина



Венлафаксин в высоких дозах блокирует переносчик обратного захвата норадреналина



Экспериментальные данные и клиническая эффективность венлафаксина

- существует прямая корреляционная связь между дозой венлафаксина, концентрацией препарата в крови и его эффективностью¹.
- клинические эффекты венлафаксина в наибольшей мере приближаются к свойствам ТЦА при реализации стратегии быстрого наращивания дозировок за пределы рекомендованных границ (225 мг/сут.)² до 375 мг³
- для лечения тяжелых эндогенных депрессий рекомендуются дозировки, находящиеся в диапазоне 400-600 мг/сут., превышающие начальную (и стандартную для большинства больных) дозу 75 мг/сут. в 5-8 раз⁴

1 - Charlier C et al., J Psychopharmacol. 2002 Dec;16(4):369-72.

2- Справочное руководство по психофармакологическим средствам и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России. /Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: «Издательство Бином», 2004. -304с.

3- Benkert O et al., J Psychiatr Res. 1996 Nov-Dec;30(6):441-51.

4- Mbaye P. Hum Psychopharmacol. 2002 Oct;17(7):335-9.

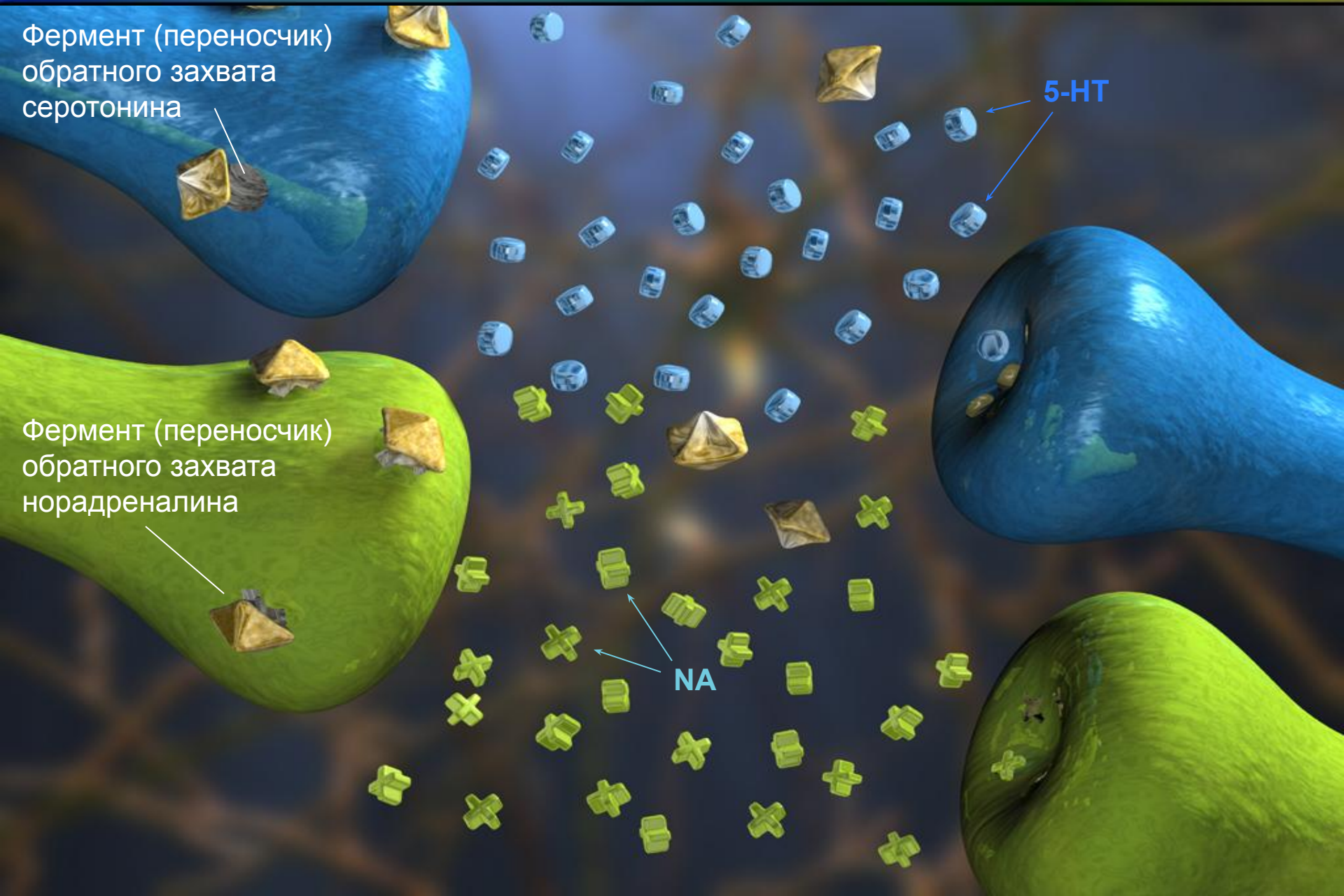
Милнаципран

Фермент (переносчик)
обратного захвата
серотонина

Фермент (переносчик)
обратного захвата
норадреналина

5-НТ

NA



Экспериментальные данные и клиническая эффективность милнаципрана

- рекомендуемые дозы милнаципрана в некоторых руководствах повышаются за пределы обычного терапевтического диапазона (50-100 мг/сут.) до 250 мг/сут.¹
- ведется поиск препаратов способных усилить фармакологические эффекты милнаципрана. Так тестировались:
 - бета-адреноблокатор - пиндолол²
 - антагонист дофаминовых рецепторов – каберголин³
 - нормотимик – литий⁴
 - атипичный нейролептик – рисперидон⁵

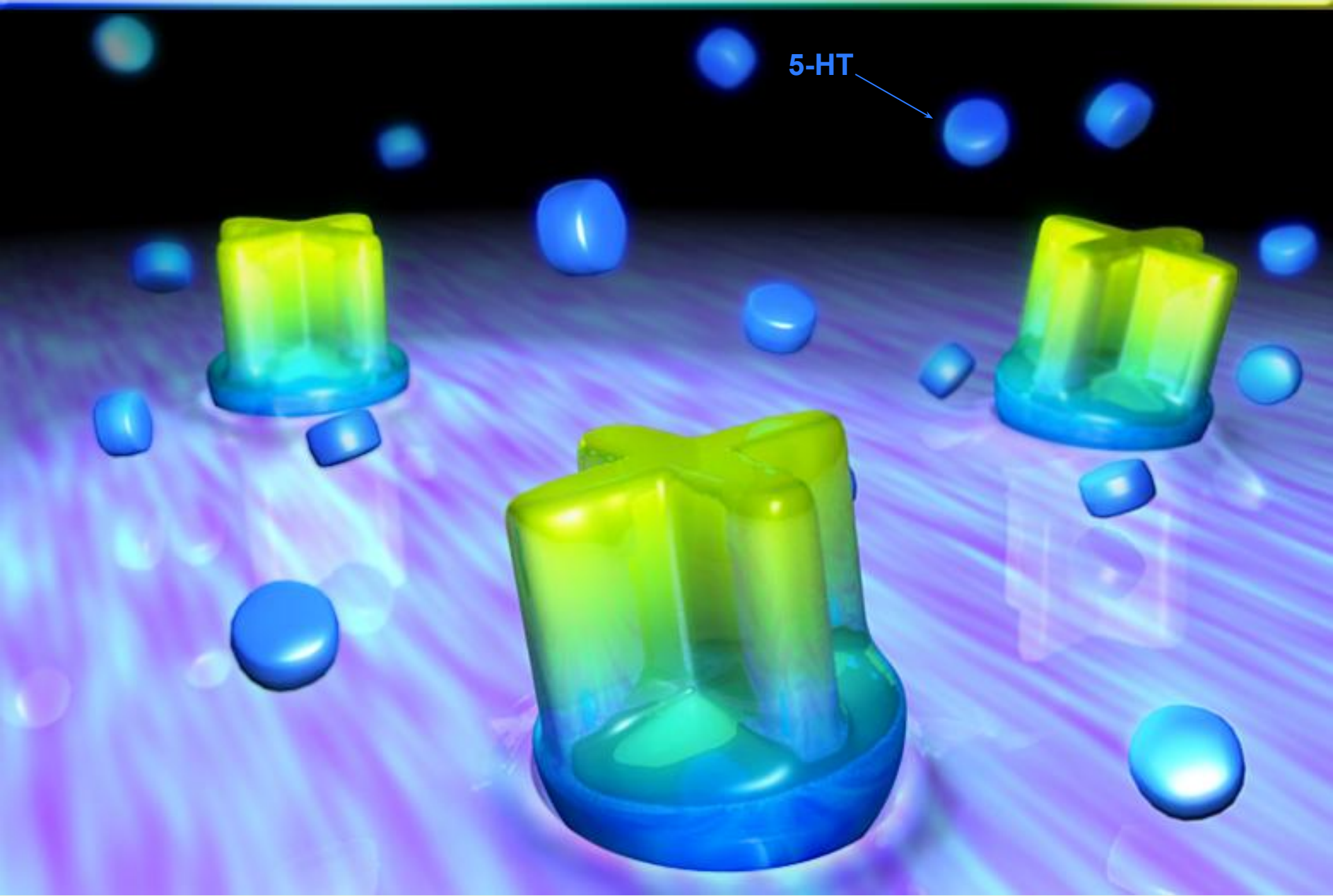
1 - Видаль специалист. Справочник «Неврология и Психиатрия» М.: АстраФармСервис, 2004, 672С.

2- Isaac MT et al., Hum Psychopharmacol. 2003 Dec;18(8):595-601.

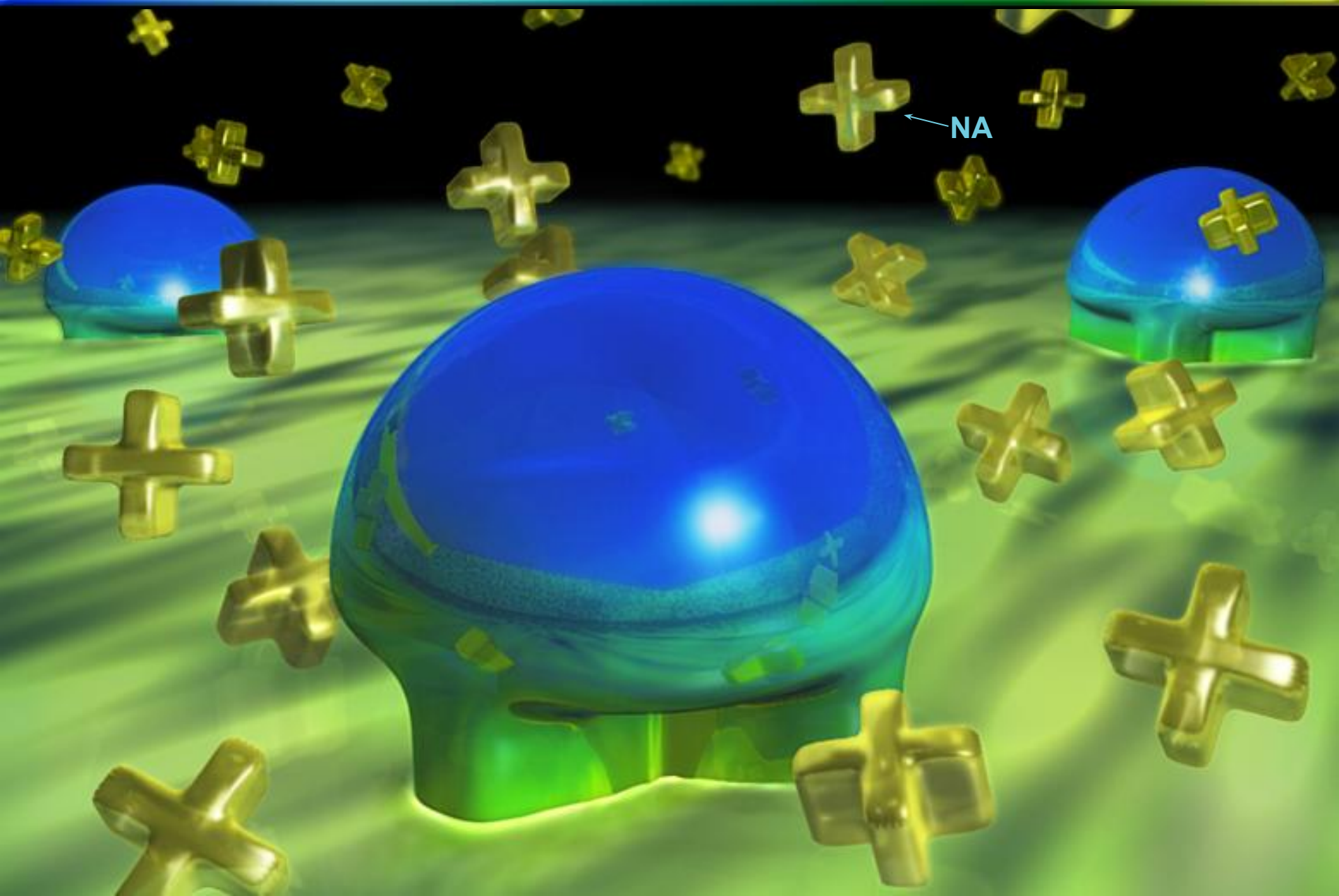
3 -Takahashi H et al., Clin Neuropharmacol. 2003 Sep-Oct;26(5):230-2.

4- Okamoto H et al., Aust N Z J Psychiatry. 2005 Jan-Feb;39(1-2):108.

5- Tani K et al., Int J Neuropsychopharmacol. 2004 Mar;7(1):55-8.



Симбалта™ блокирует переносчик обратного захвата NA



Синдромы дефицита моноаминов и дулоксетин

Синдром дефицита
серотонина - СДС

Синдром дефицита
норадреналина - СДН

- гипотимия 1,3,12
- тревога 1,3,6,8,12
- приступы паники
- фобии
- обсессии и компульсии
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли 1 -8,10-12

- трудности концентрации
внимания 4,9
- «дефицит» рабочей памяти
- замедление информационных
процессов 2,12
- гипотимия 1,3,12
- моторная заторможенность 2,12
- утомляемость 2,3,12
- боли 1 -8,10-12

1- А.Д. Соловьева и соавт. 2007;
2- Mallinckrodt CH et al. 2007;
3-Shelton RC et al. 2007;
4 - Raskin J et al., 2007;
5-Brecht S et al. 2007;
6- Fava M et al. 2007;

7 - Hudson JI et al. 2007;
8 - Joffe H et al. 2007;
9 - Wise TN et al. 2007;
10 -Lee P et al. 2007;
11 - Perahia DG et al. 2006;
12 - Hirschfeld RM et al., 2005

Совокупность данных по дулоксетину (40–120 мг/день): вызванные лечением побочные эффекты*

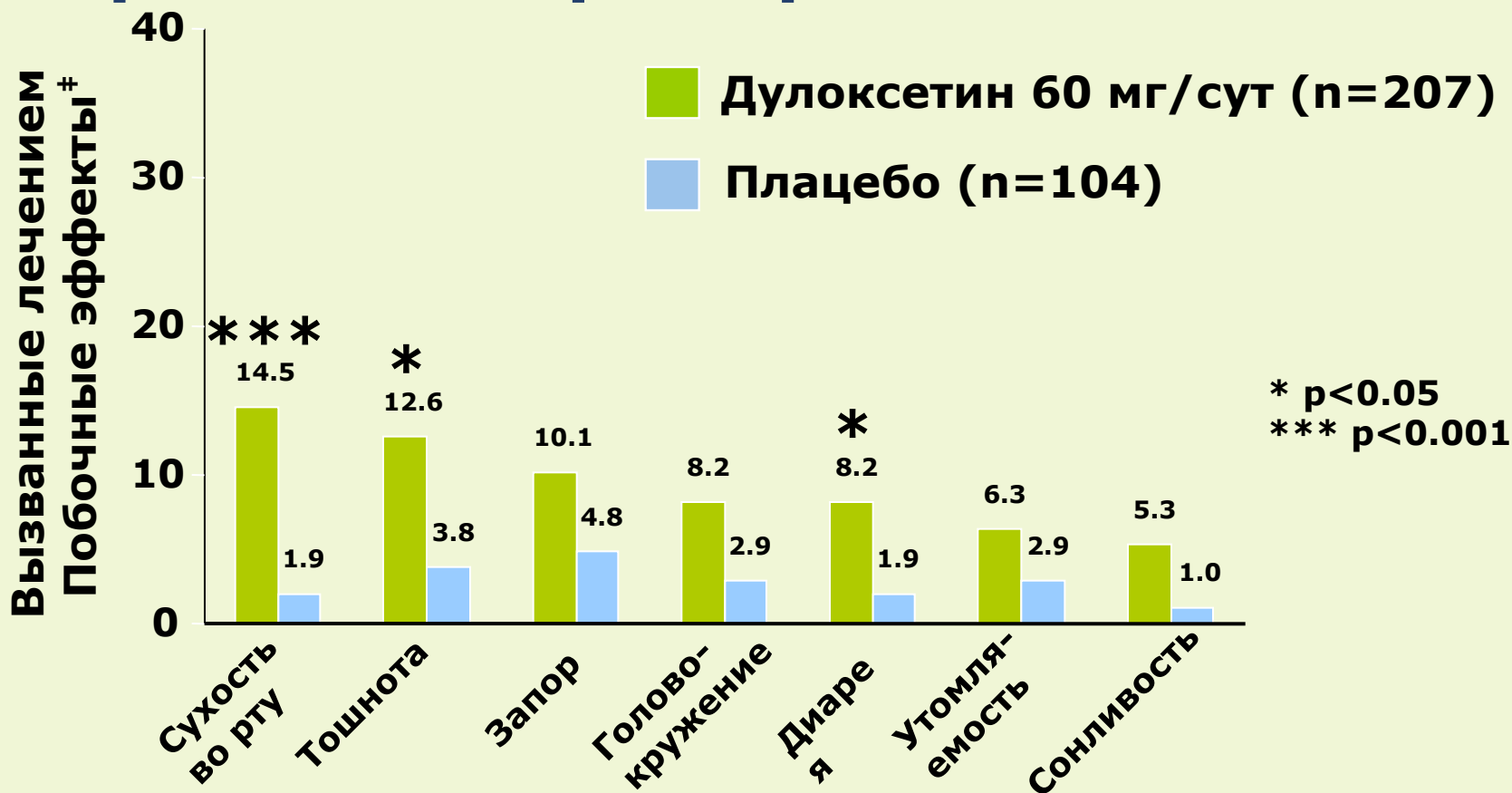
Совместные данные 8 исследований



- Общее прерывание лечения из-за побочных эффектов: 9.7% vs 4.2% для дулоксетина и плацебо соответственно ($p \leq 0.001$). Тошнота была единственным побочным эффектом с частотой возникновения значительно большей, чем на плацебо ($p \leq 0.01$)

* Все события, возникающие у пациентов на дулоксетине с частотой $>5\%$, и 2х уровень для плацебо

Дулоксетин безопасен и хорошо переносится у пожилых пациентов с депрессивным расстройством



[‡] События, возникавшие у пациентов на дулоксетине >2%, и 2х уровень для плацебо

Пути проведения болевых стимулов

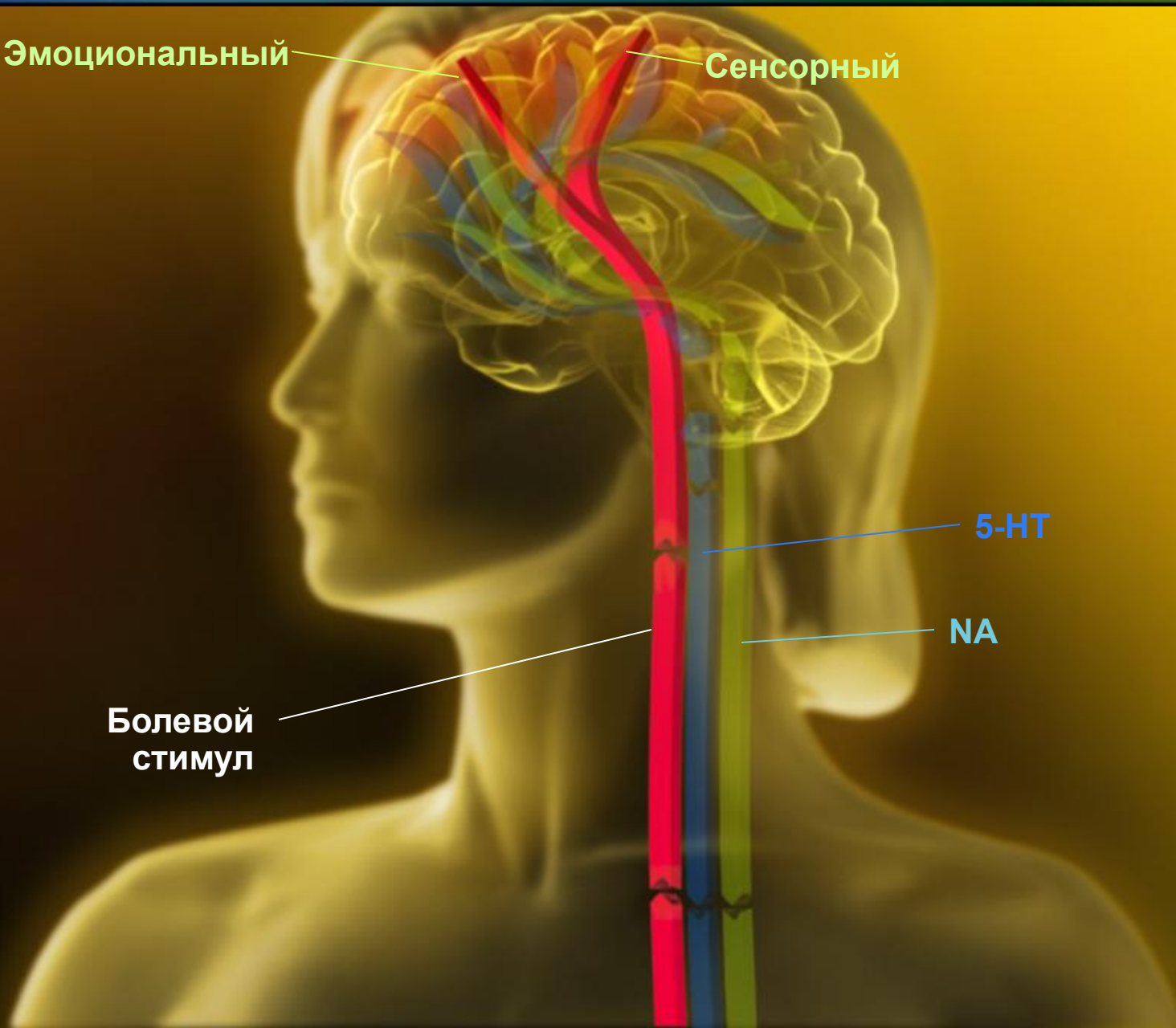
Эмоциональный

Сенсорный

Болевой
стимул

5-НТ

NA



Нисходящие пути регуляции боли

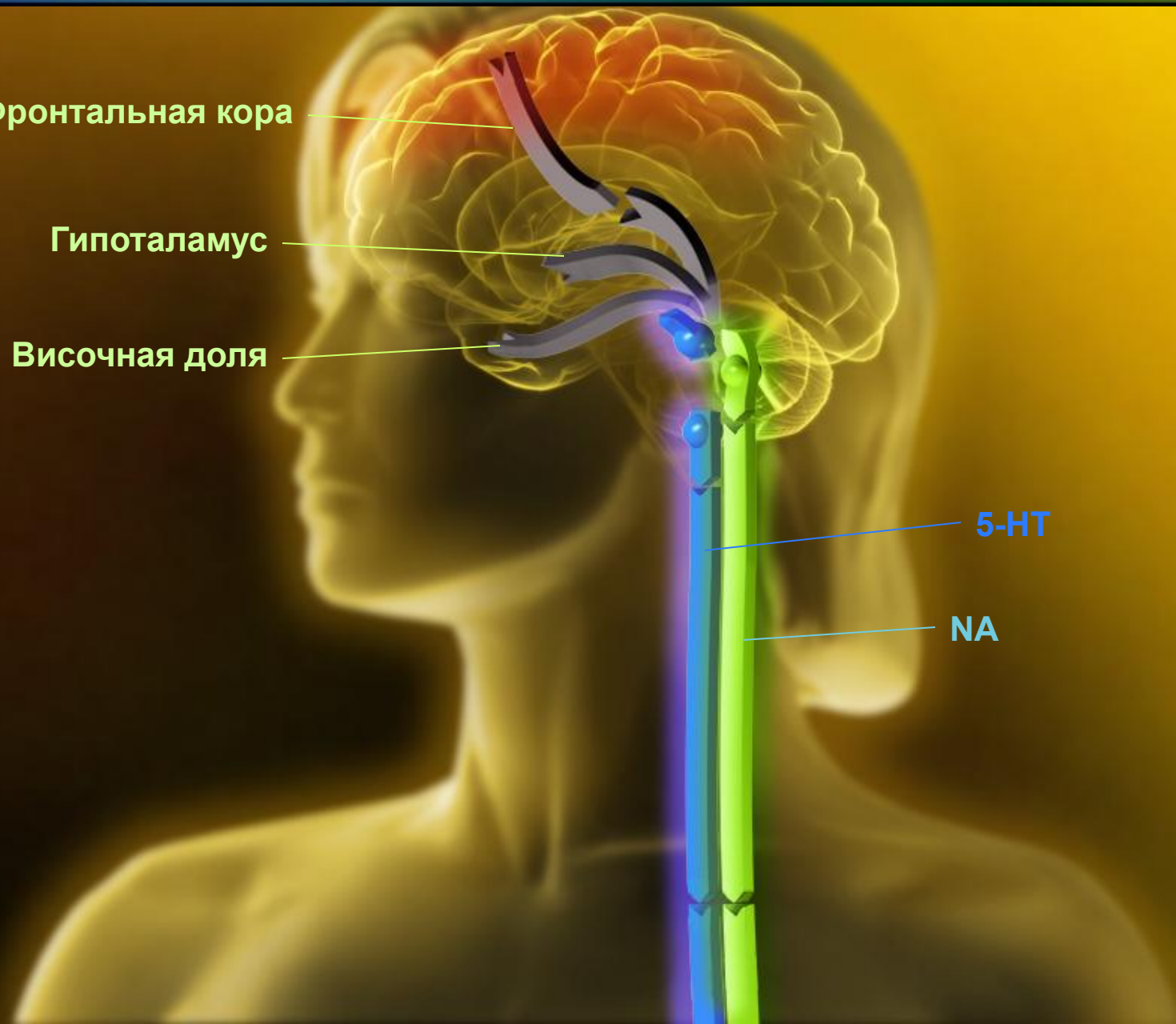
Фронтальная кора

Гипоталамус

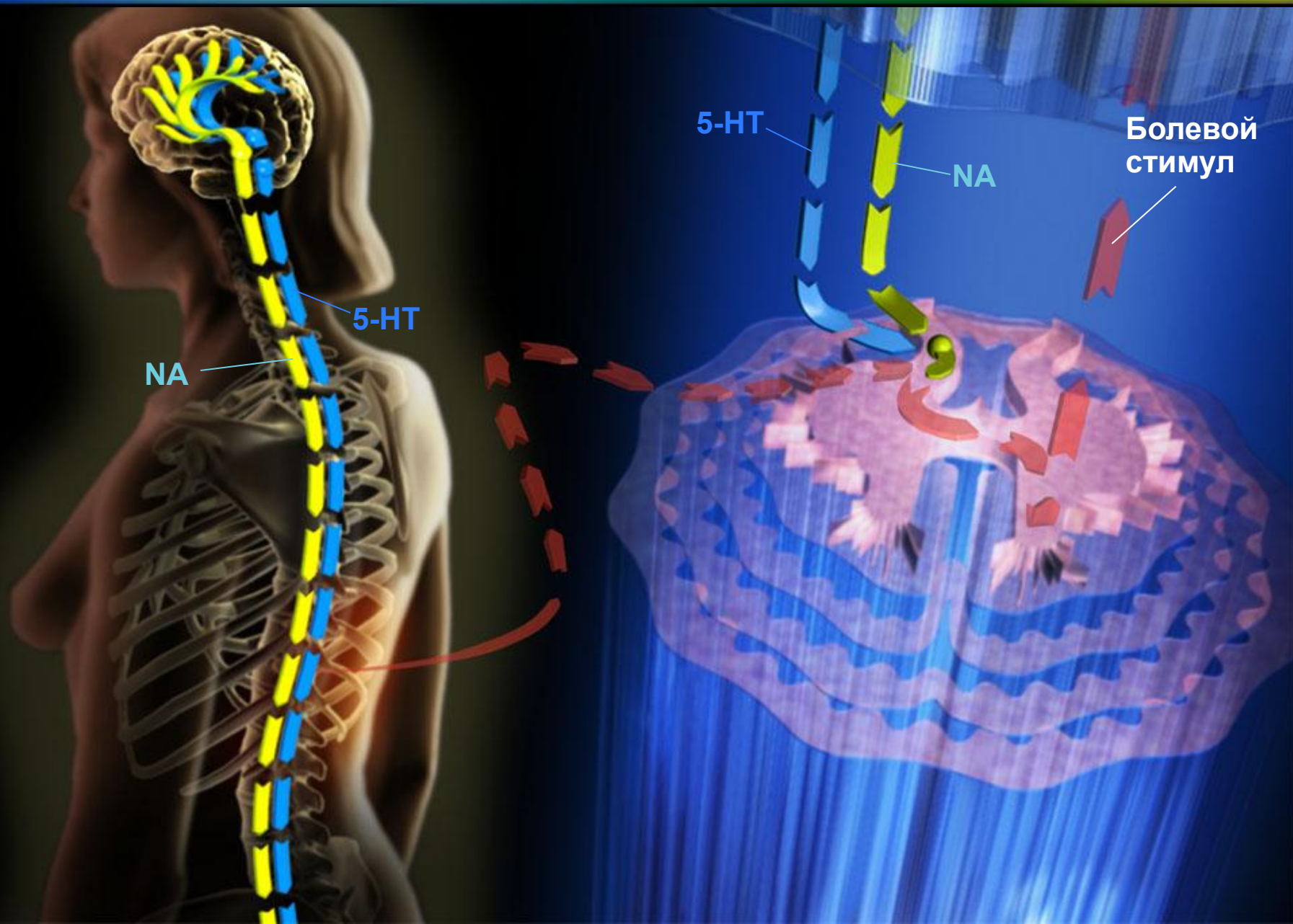
Височная доля

5-НТ

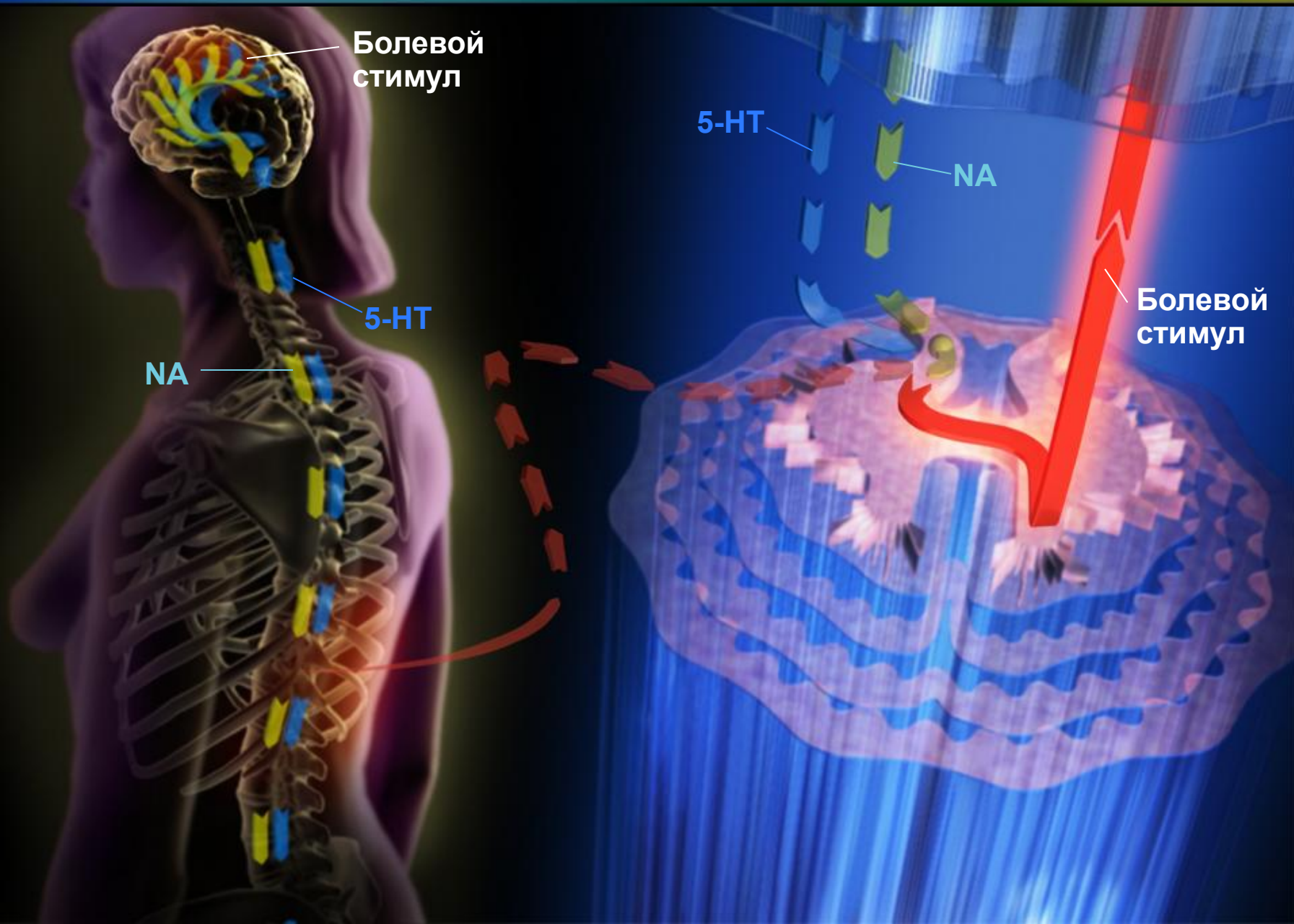
NA



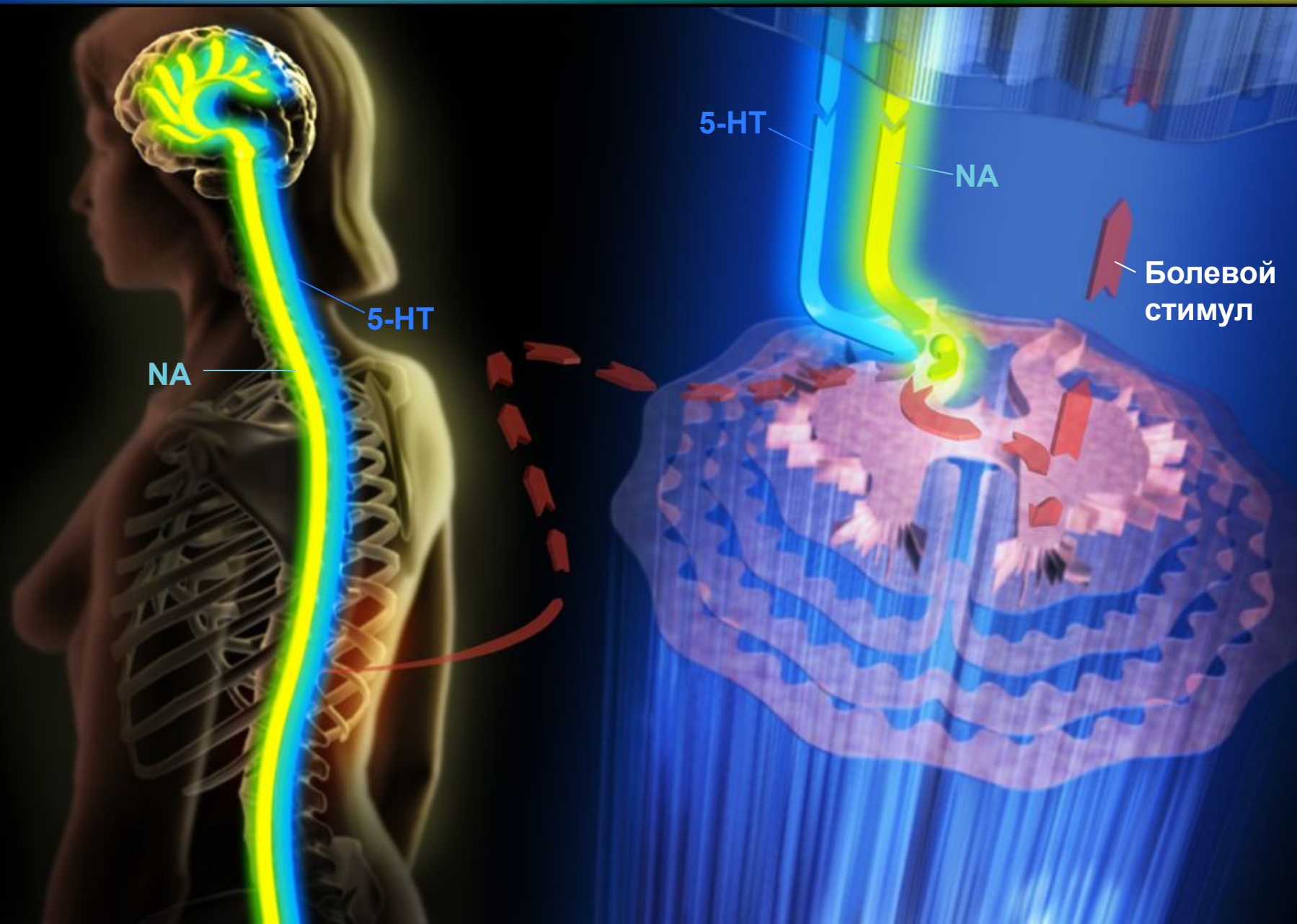
Норма: Сбалансированная стимуляция из 5-HT и NA путей



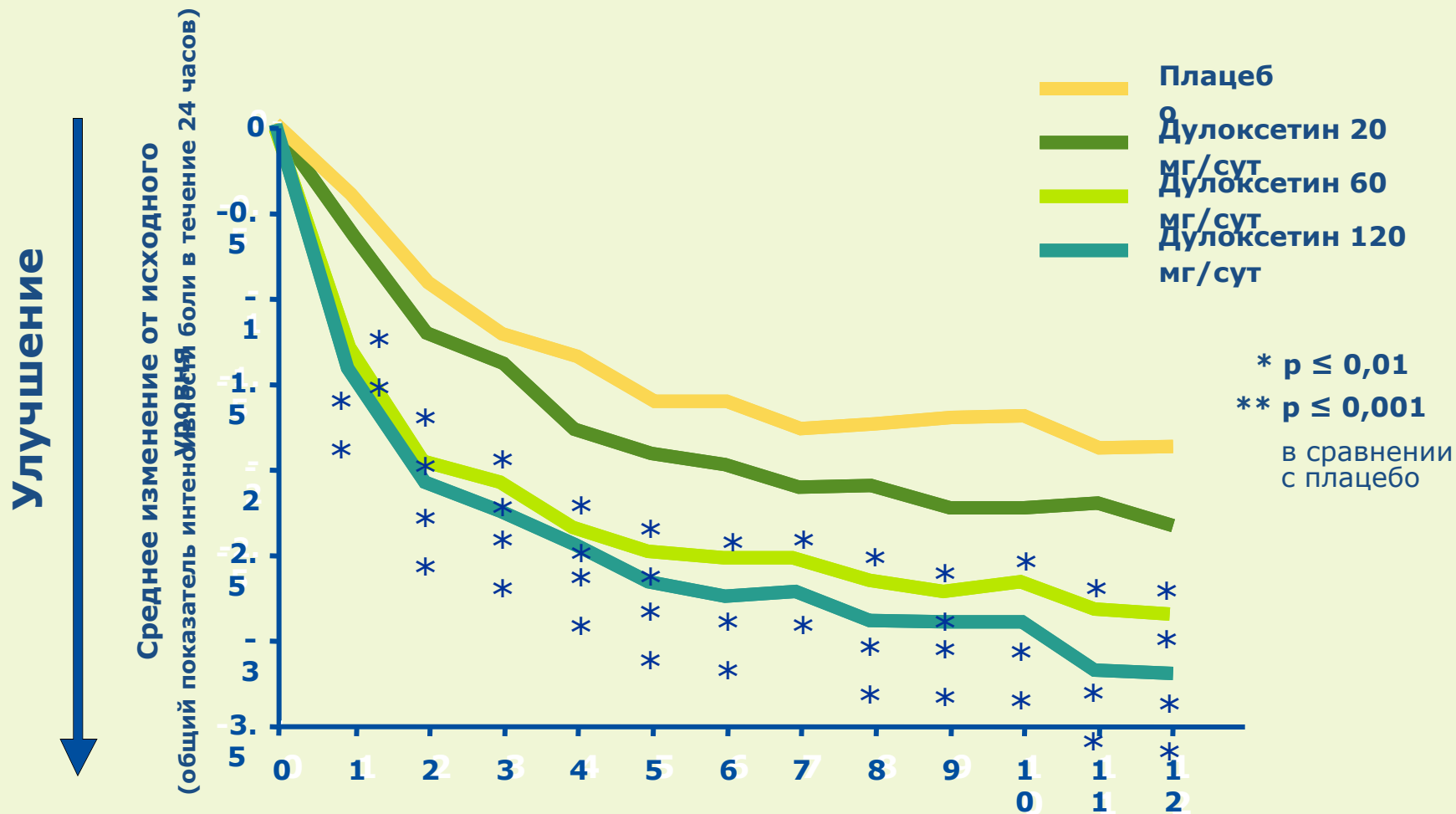
Депрессия: Снижение активности нисходящих путей 5-НТ и NA



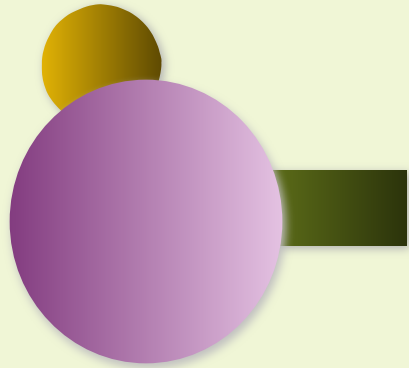
Восстановление активности 5-НТ и NA



Исследование диабетических нейропатических болей: общая интенсивность боли в течение 24 часов



Дофамин- и норадренэргические антидепрессанты



Увеличение содержания:



дофамина



серотонина



норадреналина

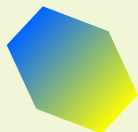
Мелатонин, дофамин-, норадренэргические антидепрессанты

**Блокатор мелатониновых и
серотониновых рецепторов –
агомелатин (вальдоксан)**

**Увеличение
содержания:**



дофамина

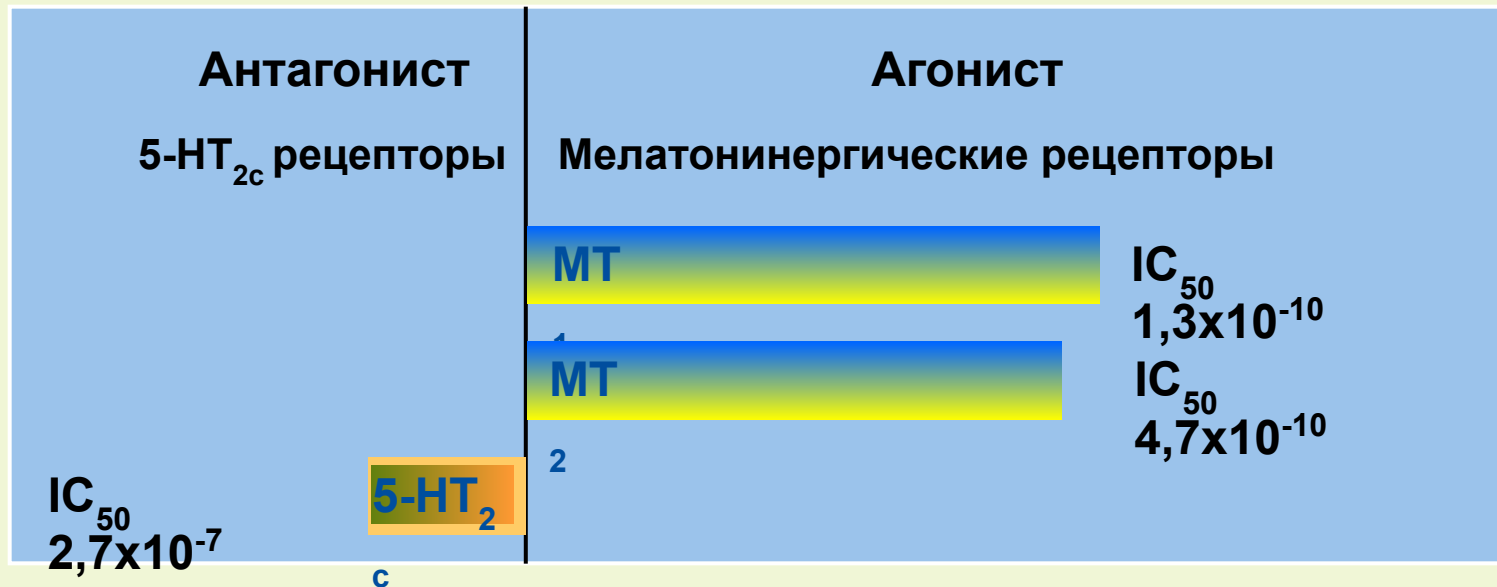


мелатонин



норадреналина

Рецепторный профиль Вальдоксана



- MT₁ – регулируют подавление нейрональной активности в СХЯ
- MT₂ – регулируют смещение фазы циркадианных ритмов
- Серотониновые 2С рецепторы
 - участвуют в синтезе мелатонина
 - повышают уровень норадреналина и дофамина во фронтальной коре

Депрессии для вальдоксана

[Redacted text]

с заторможенностью и апатией СДД СДН

[Redacted text]

с негативной аффективностью СДД СДН

[Redacted text]

деперсонализационные СДД СДН

[Redacted text]

астенические СДН

адинамические СДН

апатические СДД

ангедонические СДД

С нарушением циркадианных ритмов

**О, сколько нам открытий чудных
Готовят просвещенья дух
И опыт, сын ошибок трудных,
И гений, парадоксов друг,
И случай, бог изобретатель.**